

УДК 547.821

УСПЕХИ ХИМИИ α,α' -ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНОВ*Яхонтов Л. Н., Краснокутская Д. М.*

Обобщены методы синтеза α,α' -дизамещенных пиридинов и показаны успехи, достигнутые в этой области за последнее время. Описаны различные пути построения α,α' -дизамещенного пиридинового цикла и перехода от одних α,α' -заместителей к другим. Рассмотрены особенности химического поведения α,α' -дизамещенных пиридинов, обусловленные пространственными и индукционными эффектами заместителей, их влиянием на реакционную способность атома азота и процессы электрофильного замещения в пиридиновом ядре. Обсуждено химическое поведение различных функциональных групп в пиридиновых системах, имеющих α,α' -заместители, а также особенности таутомерии и двойственной реакционной способности этого класса веществ.

Библиография — 254 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1072
II. Методы синтеза α,α' -дизамещенных пиридинов	1073
III. Химические особенности α,α' -дизамещенных пиридинов	1089

I. ВВЕДЕНИЕ

Введение в азотсодержащие гетероароматические соединения α,α' -заместителей существенно изменяет химические свойства веществ. Наряду с обычными индукционными и мезомерными эффектами заместителей в ароматических системах в этом случае проявляется, а нередко и выходит на первый план, их влияние на гетероатом цикла.

Механизм такого влияния изучен далеко не полностью и, по мнению многих авторов, не исчерпывается стерическими и индукционными факторами, но включает дополнительные эффекты, характеризующиеся различными исследованиями как «эффекты близости к гетероатому», «эффект взаимного влияния атомов, передающегося не по связям, а через пространство», «эффект поля» и т. д. Физический смысл этих эффектов недостаточно ясен, но так или иначе, под влиянием α,α' -заместителей характер гетероциклического атома азота сильно изменяется. Во многих случаях существенно подавляется его нуклеофильность, способность к протонированию, комплексообразованию, сольватации. Нередко это приводит к потере специфики химического поведения соединений как азотистых гетероциклов, к появлению у них свойств, типичных для лишенных гетероатома ароматических систем.

Следует отметить, что эффекты α,α' -заместителей в различных химических реакциях могут быть самыми разнообразными. Это и дестабилизация промежуточно возникающих карбанионов, и легкость хелатообразования с взаимодействующими реагентами, и подавление процессов, протекающих через «сопряженные кислоты» и т. д. Сложным и в значительной степени еще не исследованным остается характер взаимного влияния α - и α' -заместителей, передающегося через гетероатом цикла.

Насколько нам известно, в литературе отсутствуют обзоры, рассматривающие влияние α,α' -заместителей на свойства азиновых систем. Целью настоящего обзора является попытка в какой-то степени восполнить этот пробел и обобщить имеющиеся сведения для простейшего случая α,α' -дизамещенных азотсодержащих гетероциклов, а именно для α,α' -дизамещенных пиридинов. В обзоре обобщены также описанные в многочисленных разрозненных статьях и обзорах, посвященных конкретным проблемам, методы синтеза α,α' -дизамещенных пиридинов, показаны успехи, достигнутые в этой области за последние годы.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА α,α' -ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНОВ

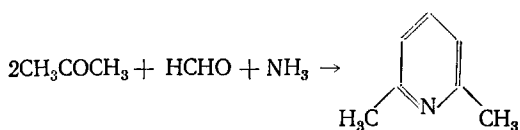
α,α' -Дизамещенные пиридины могут быть получены с использованием различных методов:

- 1) путем построения пиридинового ядра на основе алифатических соединений;
- 2) переходом к α,α' -дизамещенным пиридинам от разнообразных циклических непиридиновых соединений;
- 3) превращением в α,α' -дизамещенных пиридинах одних α,α' -заместителей в другие.

К особой группе относятся методы синтеза новых соединений, связанные с изменением характера заместителей только в β -, β' - или γ -положениях пиридинового ядра и не затрагивающие α,α' -заместителей. Эти методы в настоящем обзоре не обсуждаются.

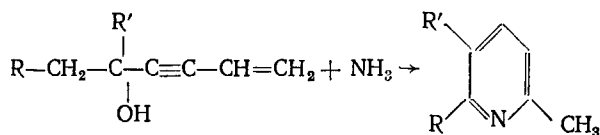
1. Синтез α,α' -дизамещенных пиридинов на основе алифатических соединений

Классическим методом получения α,α' -дизамещенных пиридинов с алкильными или арильными остатками является широко используемая в химии пиридинов реакция Чичибабина, основанная на конденсации (обычно в газовой фазе) аммиака с кетонами, альдегидами, нитрилами, ацетиленовыми соединениями или их смесями [1, 2]. Ряд 2,4,6-триарилпиридинов синтезирован по этому методу из ароматических альдегидов, арилметилкетонов и ацетата аммония [3]. Реакция Чичибабина используется и в промышленном масштабе для получения синтетического 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина) по схеме [4]:



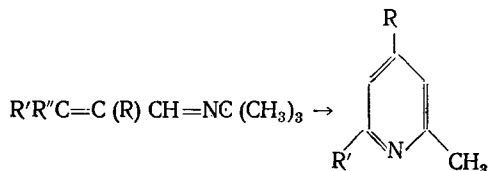
Недавно появилось сообщение [5] о синтезе α,α' -диалкилпиридинов путем взаимодействия алифатических кетонов с аммиаком в газовой фазе на платиновом катализаторе.

Ряд 2-метил-6-алкил(арил)пиридинов получен в результате конденсации с аммиаком винилацетиленовых спиртов [1]:

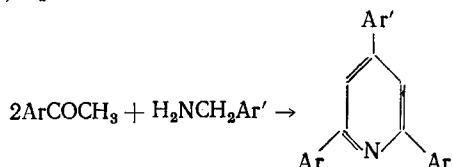


При этом в реакции с аммиаком может быть использована также смесь соответствующего кетона с винилацетиленом.

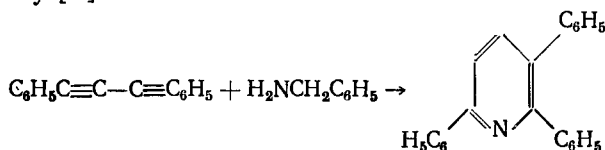
Для получения 2,6-диметил-4-этилпиридина и его аналогов применяется реакция непредельных иминосоединений с солями хрома и алюминия по схеме [6]



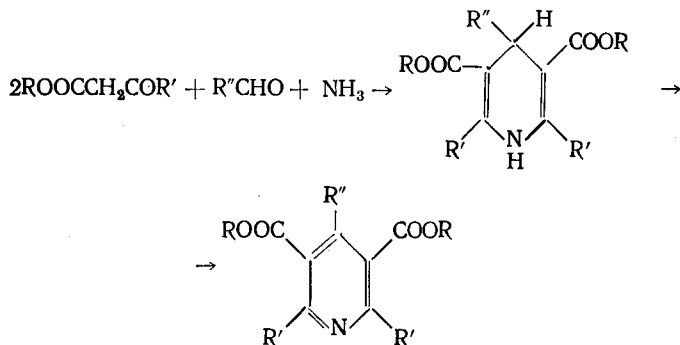
По методу Редделина 2,4,6-триарилпиридины получают путем конденсации ацетофенона с бензиламинами в присутствии следов бромистого водорода [7, 8]



Кипячение дифенилбутадиина с бензиламином приводит к 2,3,6-трифенилпиридину [9].

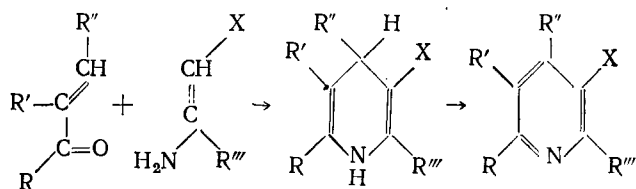


Важное практическое значение в синтезе α,α' -дизамещенных пиридинов имеет реакция Ганча [10], заключающаяся в циклоконденсации β -кетозэфиров с альдегидами и аммиаком с последующим окислением образующихся 1,4-дигидропиридиновых производных.

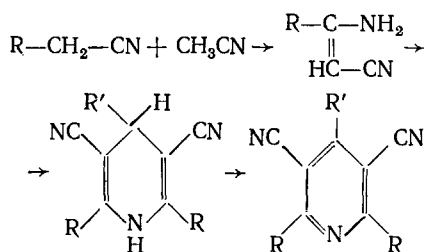


Известно большое число модификаций метода Ганча. Вместо аммиака в реакцию вводят ацетат аммония, формамид, уротропин, реже — первичные амины. В качестве карбонильных компонентов наряду с ацетоуксусными эфирами используют эфиры циануксусной и малоновой кислот или их различные производные: енолацетали, енолэфиры, иминоэфиры и т. д. Во многих случаях, особенно при синтезе несимметричных соединений, удобно исходить из α,β -ненасыщенных кетонов — промежуточных продуктов реакции Ганча, образующихся при конденсации альдегидов с β -дикарбонильными соединениями, или из веществ аналогич-

ного строения: метиленовых альдегидов, метиленовых кетиминов и эфиров, ацетиленовых амидинов [11], β -хлорвинилкетон ов [12] и т. д. В качестве второго компонента в этих реакциях часто используют и другой возможный промежуточный продукт синтеза по Ганчу — β -аминокротоновый эфир или вещества аналогичного строения: енаминокетоны, енаминонитрилы и т. п. [10, 11]:

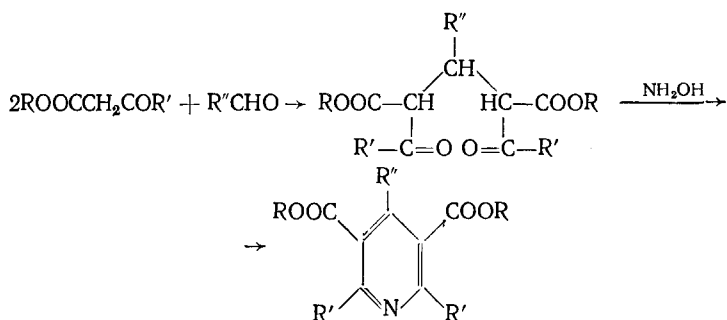


Одним из вариантов синтеза по Ганчу является реакция Майера — Мора [13] — циклоконденсация альдегидов или кетон ов с енаминонитрилами, получаемыми путем взаимодействия различных нитрилов с ацетонитрилом в присутствии сильных оснований.



Другой вариант — конденсация β -аминокротонового эфира с 1,3-ениновыми аминами [14], натрийформилацетоном, ацеталем этокси-кротонового альдегида или α -ацетиленкарбонильными соединениями [15].

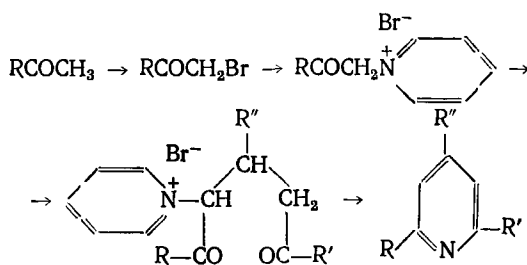
Видоизменением первоначального синтеза по Ганчу является выделение промежуточного продукта конденсации ацетоуксусного эфира с альдегидом — производного 1,5-дикетона — и обработка его гидроксил-амином [253]:



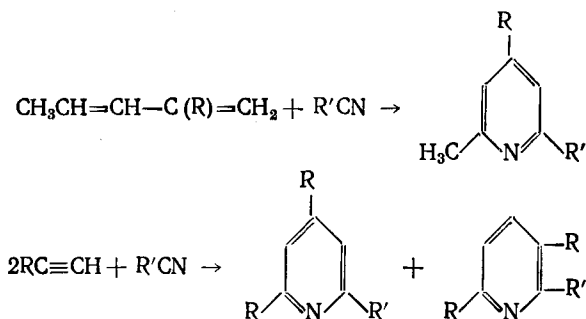
Описана и прямая циклизация 1,5-дикетон ов , их оксим ов или иминов [1, 11, 16].

Значительный препаративный интерес представляет предложенный Кренке [17, 18] синтез α, α' -дизамещенных пиридинов из N-ацетонилпиридиниевых солей, ненасыщенных кетон ов и ацетата аммония через

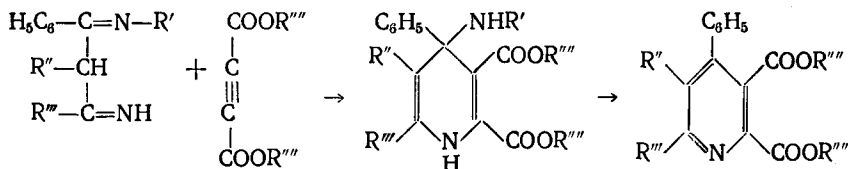
1,5-дикарбонильные соединения.



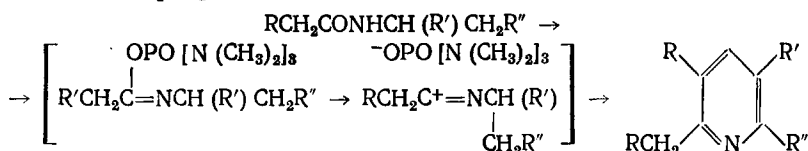
Некоторые α, α' -дизамещенные пиридины получены также реакцией нитрилов с диенами [19] или ацетиленами [20]



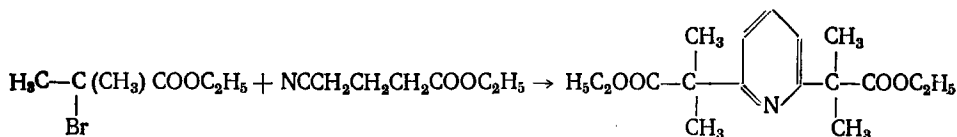
или 1,3-дииминов с ацетилендикарбоновыми эфирами [21]



циклизацией вторичных карбоксамидов путем осторожного нагревания в гексаметаполе [22]

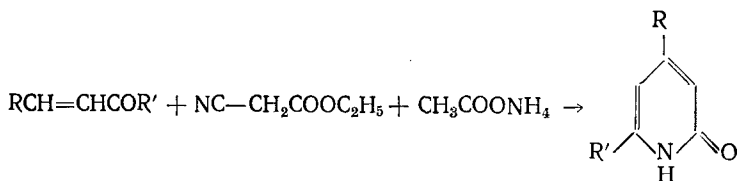


или конденсацией в условиях реакции Реформатского α -бромэфиров с γ -эфиронитрилами [23].

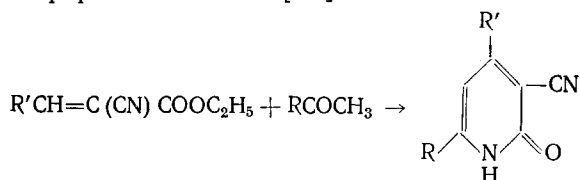


Непосредственно из реакции Ганча вытекает метод синтеза 6-замещенных пиридонов-2, основанный на конденсации производных малонового эфира или нитрила с енаминами [24—28], а также циануксусного

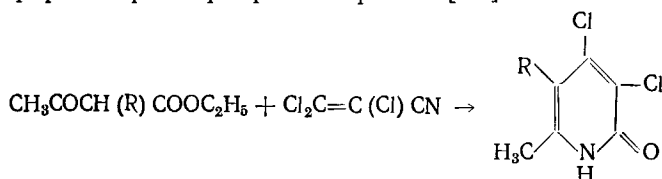
эфира с α, β -непредельными кетонами и ацетатом аммония [29]



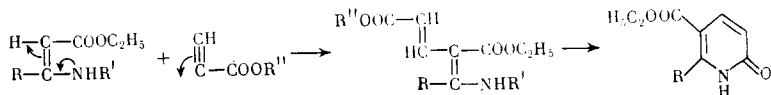
дианакриловых эфиров с кетонами [30]



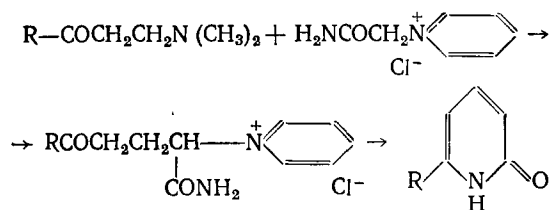
или β -кетозэфиров с трихлоракрилонитрилом [31]



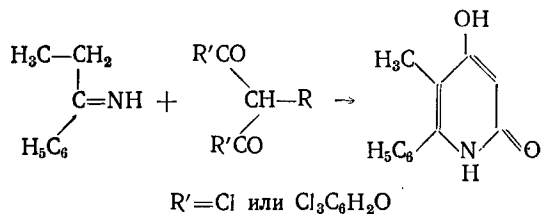
При взаимодействии енаминоэфиров с эфирами пропиоловой кислоты легко образуются диенамины, способные также циклизироваться в 6-замещенные пиридоны-2 [32]:



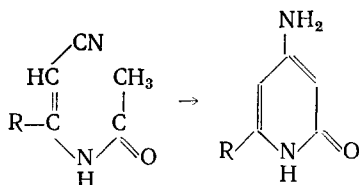
К 6-замещенным пиридоном-2 приводят и конденсации α, β -непредельных кетонов или соответствующих продуктов реакции Манниха с N-(карбамидометил)-пиридиновыми солями [33]



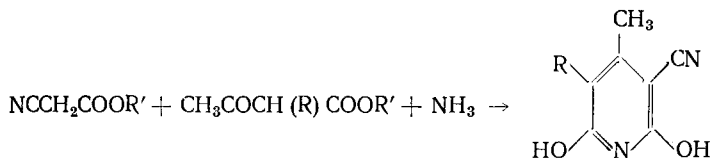
а также взаимодействие пропиофенонимина с монозамещенными малонилхлоридами [34] или малоновыми эфирами [35].



и циклизации по Дикману некоторых N-замещенных амидов по схеме [11]:

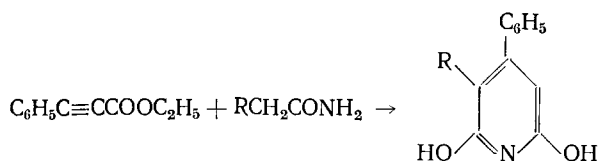


Наиболее общим и широко применяемым методом синтеза α,α' -диоксипиридинов является реакция Гуареши — Торпа [11, 39, 40], в основе которой лежит циклоконденсация циануксусного и α -алкилацетоуксусного эфиров с аммиаком.

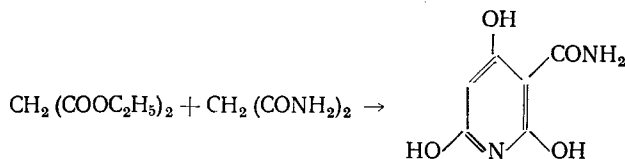


Вместо сложных эфиров в этой реакции нередко используют соответствующие амиды. Алкильный заместитель R может содержать различные функциональные группы и кратные связи. Циклоконденсацию проводят обычно в воде при комнатной температуре. Однако описаны также реакции без растворителя или в неводных средах [39]. Вместо ацетоуксусного эфира или амида использовали α,β -ненасыщенные карбонильные соединения [11]. Циклоконденсация с циануксусным эфиром или цианацетамидом осуществляется в этом случае в присутствии алкоголятов щелочных металлов. Один из вариантов синтеза предусматривает взаимодействие циануксусного эфира с альдегидами и аммиаком, когда α,β -ненасыщенные карбонильные производные образуются как промежуточные продукты в результате реакции альдегидов с циануксусным эфиром.

Циклоконденсация фенилпропиолового эфира с амидами приводит к 3,4-дизамещенным 2,6-диоксипиридинам [41, 42]

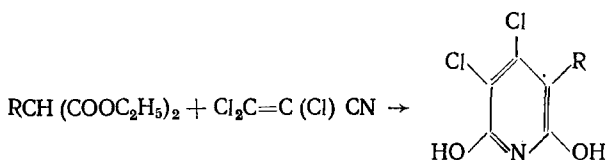


малонового эфира с малондиамидом в присутствии этилата натрия — к 2,4,6-триокси-3-карбоксамидопиридину [43]

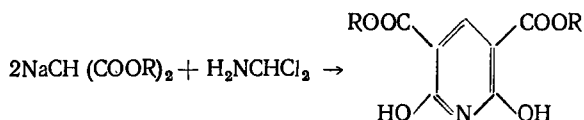


замещенного малонового эфира с трихлоракрилонитрилом под действием *трет*-бутилата калия — к 3-замещенным 2,6-диокси-4,5-дихлорпири-

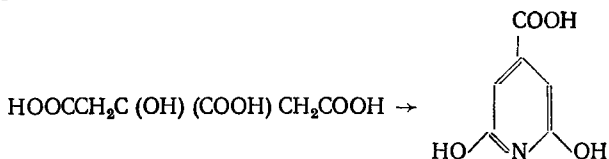
динам [44].



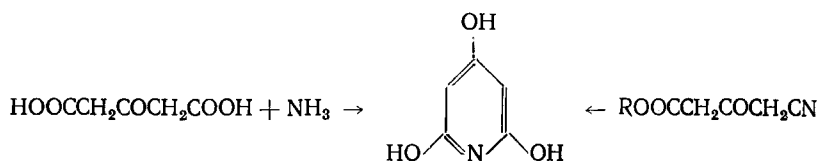
Вариантом синтеза по Ганчу является реакция Гаттермана — Ски-та — получение 2,6-диоксипиридинов путем циклоконденсации натрий-малонового эфира с дихлорметиламином [254].



Широко используются для синтеза α,α' -диоксипиридинов различные варианты циклизации глутаровой кислоты и ее замещенных. Наиболее часто для этих целей применяют β -кето-, β -окси-, β -иминопроизводные глутаровой кислоты, а также замещенные β -окси- β -карбоксиглутаровой (лимонной) кислоты [11]. Примером может служить получение из лимонной кислоты 2,6-диоксиизоникотиновой (цитразиновой) кислоты с превращением последней в изоникотиновую кислоту (метод нашел промышленное применение) [45]

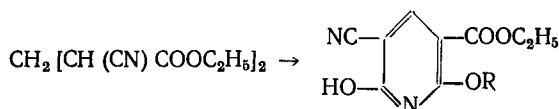


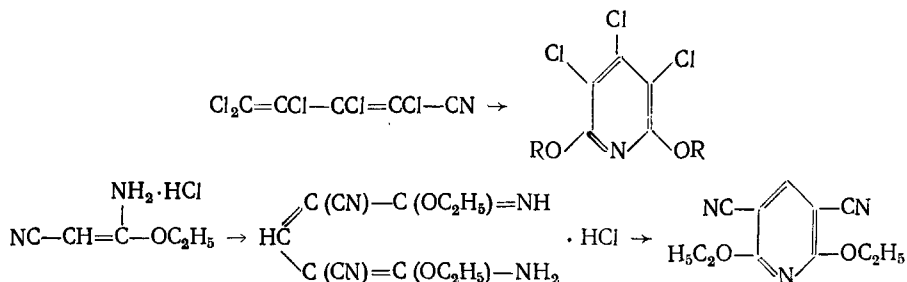
а также циклизация с аммиаком β -кетоглутаровой (ацетондикарбоновой) кислоты, ее эфиров или моонитрила [11]:



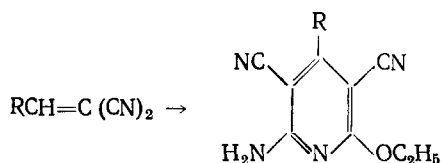
В качестве азотсодержащих компонентов в этих реакциях применяют также арилизоцианаты или арилизоцианаты [46].

Для замыкания пиридинового цикла, содержащего 2-алкокси-6-окси(алкокси)заместители, использованы реакции метиленбисциануксусных эфиров [11] и пентахлорпентадиенонитрила [47] с алкоголями щелочных металлов, а также взаимодействие кислых α -метиленовых производных с симметричным триазином [48].



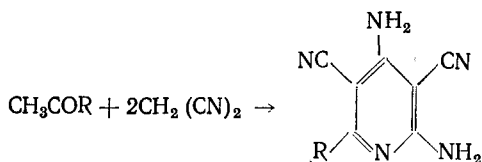


Наиболее общим методом синтеза 2-алкокси-6-аминопиридинов, основанным на замыкании пиридинового цикла, является конденсация замещенных метиленмалондинитрилов с алкоголями щелочных металлов [49—52].

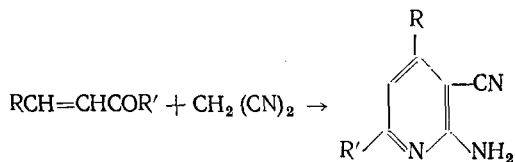


Для этих же целей используются реакции ацетоуксусного или малонового эфиров с метиленамидами, метиленимидатами и 5-аминопиразолонами [53], циклизация ацетондикарбонового эфира с аммиаком [54] и конденсация ацетиленовых соединений с цианамидом [20].

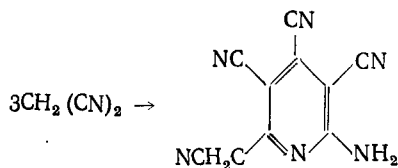
В последние годы для синтеза 6-замещенных 2-аминопиридинов широко применяют динитрил малоновой кислоты [55], который при конденсации с метилкетонами в присутствии избытка ацетата аммония образует 2-амино-6-алкилпиридины [56—57]:



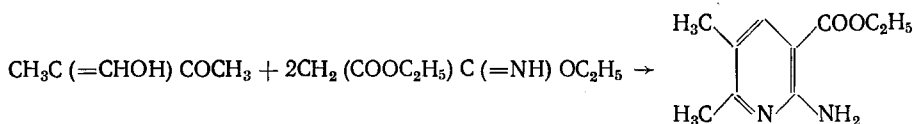
С непредельными кетонами реакция протекает несколько иначе [56], по схеме



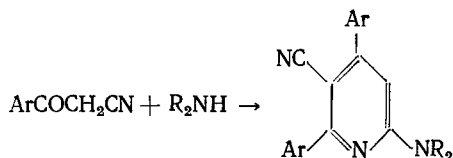
Под действием хлористого цинка динитрил малоновой кислоты подвергается тримеризации [55].



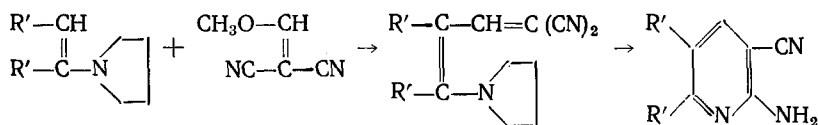
Путем конденсации α -оксиметиленметилэтилкетона с моноиминомалоновым эфиром получен замещенный 2-амино-6-метилпиридин [58].



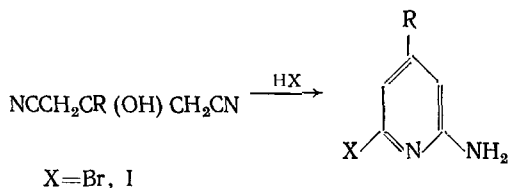
Аналогичные 6-арилпроизводные образуются при конденсации ω -цианацетофенонов с вторичными аминами [59]



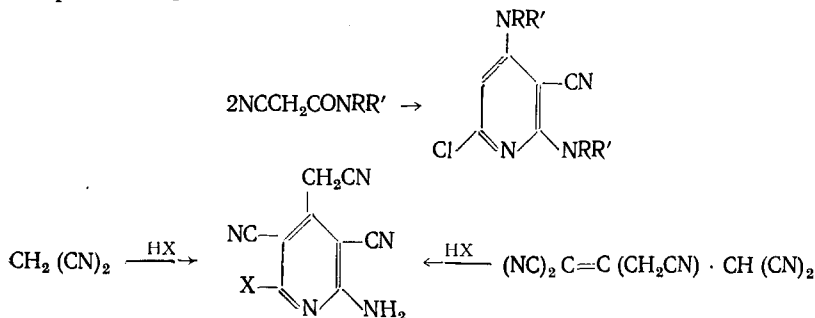
а 6-алкилпроизводные — при взаимодействии енаминов с метоксиметиленмалондинитрилом через промежуточные диенамины [60].



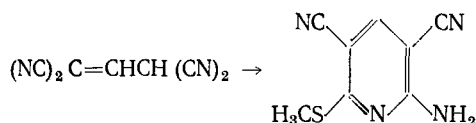
Реакции 3-оксиглутардинитрила с первичными и вторичными аминами приводят к замещенным α, α' -диаминопиридинам [61]. Использование в аналогичных процессах безводных бромистого или иодистого водорода позволяет получить с хорошими выходами 2-амино-6-галогенпиридины [62, 63].



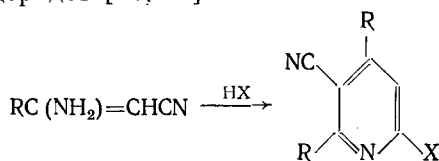
В случае несимметричных исходных продуктов возникают оба возможных 2,6-дизамещенных изомера [64]. Вместо оксипроизводного в реакции можно использовать соответствующий непредельный динитрил [65]. Замещенные 2-амино-6-хлорпиридины получены при взаимодействии цианацетилдиалкиламинов с хлорокисью фосфора [66], а также путем обработки галогенводородными кислотами динитрила малоновой кислоты [67], 1,1,3,3-тетрацианпропилена или 2-цианметил-1,1,3,3-пропен-тетранитрила [63].



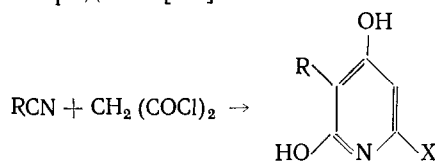
Конденсация 1,1,3,3-тетрацианпропилена с метилизотиомочевиной приводит к замещенному 2-амино-6-метилтиопиридину [68].



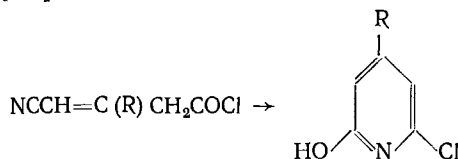
Взаимодействие енаминов с метоксиметиленмалондинитрилом и обработка промежуточных диенаминов не аммиаком, а галогенводородными кислотами позволили получить 6-замещенные 2-галогенпиридины [60]. Аналогичные соединения образуются также при циклизации нитрилов или эфиров β -аминокоричной и β -аминокротоновой кислот в присутствии галогенводородов [70, 71]



Посредством конденсации малонилхлорида с нитрилами синтезируются 2-галоген-6-оксипиридины [71].

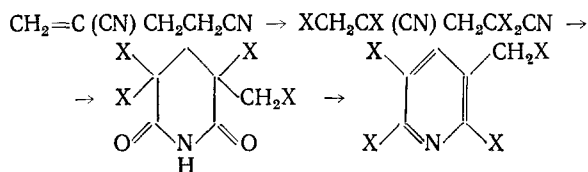


Другой путь построения соединений этого типа заключается в циклизации хлорангидридов ненасыщенных γ -цианкислот под действием галогенводородов [72].



2-Галоген-6-алкоксипиридины образуются при циклизации перхлорпентандиенонитрила под действием реактива Гриньяра [73].

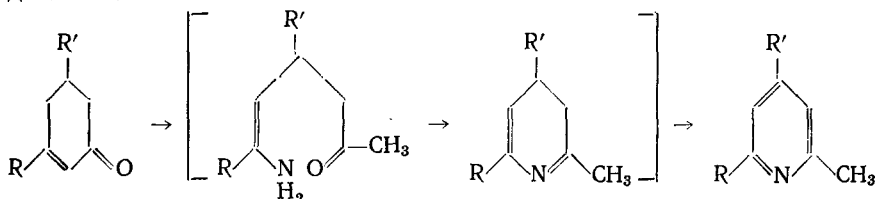
Для получения 2,6-дигалогенпиридинов использованы реакции глутарамидов и глутаримидов с фосфоргалогенидами и дальнейшая ароматизация циклических галогенпроизводных [74, 75], а также димеризация акрилонитрила, галогенирование димера, циклизация образующегося продукта и обработка замещенного глутаримида фосфороксигалогенидами [76].



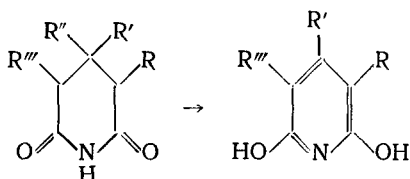
2. Получение α, α' -дизамещенных пиридинов из других циклических соединений

Немаловажную роль в синтезе α, α' -дизамещенных пиридинов играют методы, основанные на превращении различных непиридиновых циклических систем в пиридиновые.

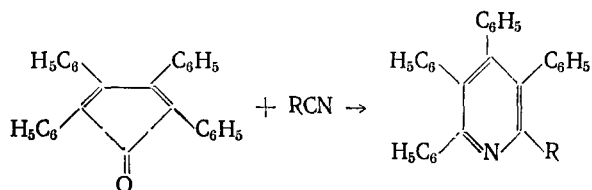
6-Замещенные 2-метилпиридины получены в [77] с невысокими выходами путем нагревания циклогексенонов с аммиаком или хлористым аммонием под давлением при 250° [77]. Предполагается, что процесс идет через промежуточное образование енаминов 1,5-дикарбонильных соединений:



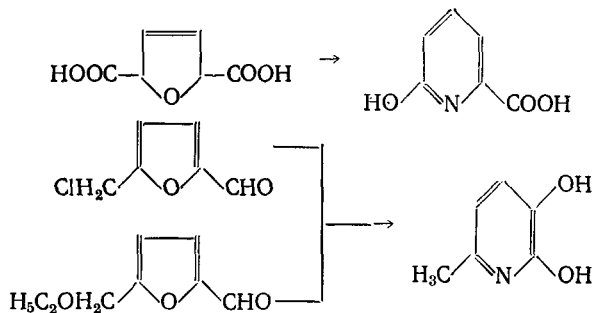
Описано получение α, α' -диоксипиридинов — производных глутаконимида — путем окисления соответствующих глутаримидов [11]



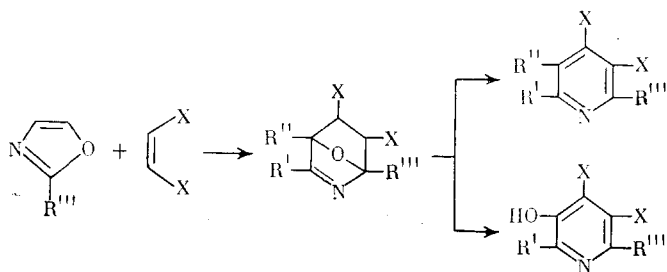
Хорошие выходы достигнуты при конденсации типа Дильса — Альдера тетрафенилциклопентадиенона с нитрилами [78].



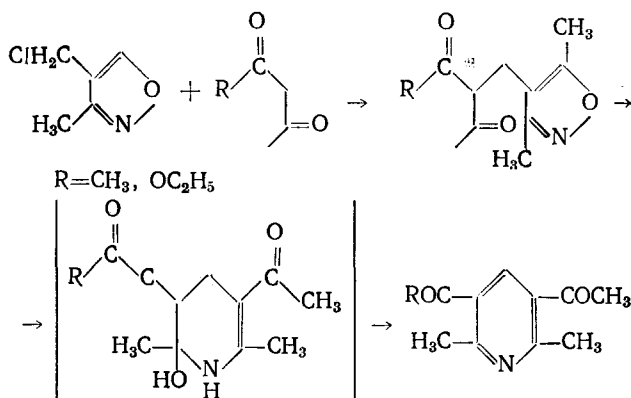
Из 2,5-дикарбокси-2,5-дигидрофурана при нагревании до 160° с водным аммиаком и бромистым аммонием получена 6-оксипиколиновая кислота [79]. 5-Хлорметил- и 5-этоксиметилфурфуролы с водным раствором хлористого аммония в тех же условиях образуют наряду с другими продуктами 2,3-диокси-6-метилпиридин, а 5-замещенные 2-ацетилфураны превращаются в 2,6-дизамещенные 3-оксипиридины [80—82].



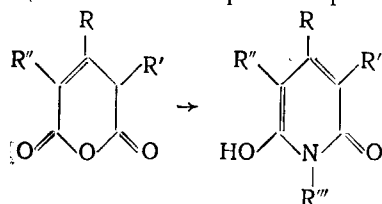
Интересным методом синтеза α,α' -дизамещенных пиридинов является открытая в конце 50-х годов азадиеновая конденсация замещенных оксазолов с диенофилами (реакция Кондратьевой) [83].



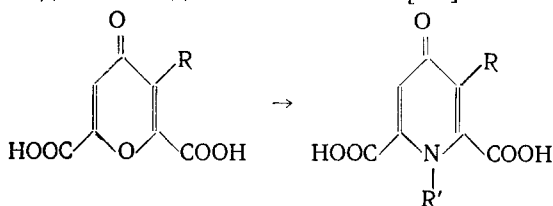
Исходя из изоксазолов, α,α' -замещенные пиридины синтезированы с использованием процессов каталитического гидрирования по схеме [84, 85].



Определенное место в синтезе α,α' -замещенных пиридинов занимают превращения соответствующих шестичленных кислородсодержащих гетероциклов. Так, например, 6-замещенные α -пироны, получаемые путем реакции малонилхлорида с изоцианатами, превращаются под действием аммиака или аминов в соответствующие 6-замещенные 2-оксипиридины [11, 86]. Реакции этого типа рассмотрены в обзоре [87].

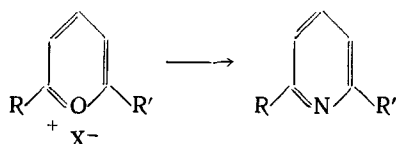


α,α' -Дизамещенные γ -пироны типа хелидоновой кислоты при обработке аммиаком или аминами превращаются в α,α' -дизамещенные γ -пиридоны — производные хелидамовой кислоты [88].

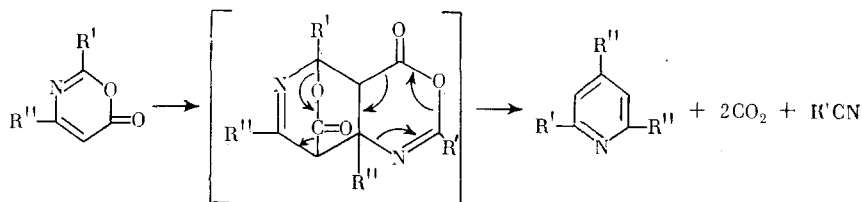


Аналогично α, α' -дигалоген- γ -пироны образуют α, α' -дигалоген- γ -пиридины [89].

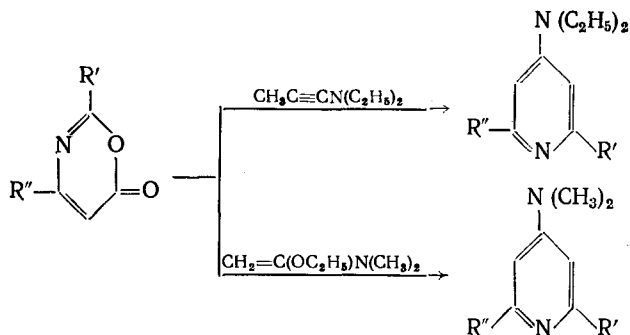
Большое число 2,6-дизамещенных пиридинов (включая 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридины, трудно доступные для получения другим путем [90]) было синтезировано на основе взаимодействия 2,6-дизамещенных пирилевых солей с аммиаком или аминами [91—93]



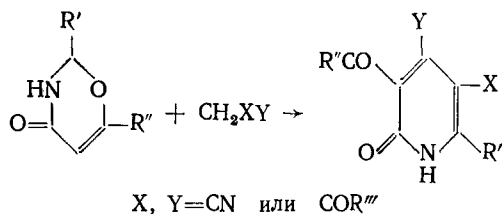
Группа методов основана на использовании в качестве исходных соединений оксазиновых и диазиновых производных. К их числу относятся пиролизическое расщепление 6-окси-6Н-1,3-оксазинов [94]



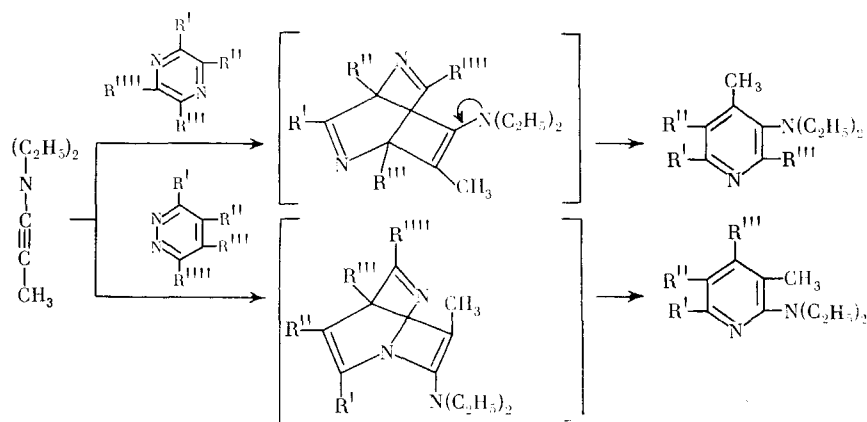
их взаимодействие с инаминами и O,N-ацетальми кетена [95]



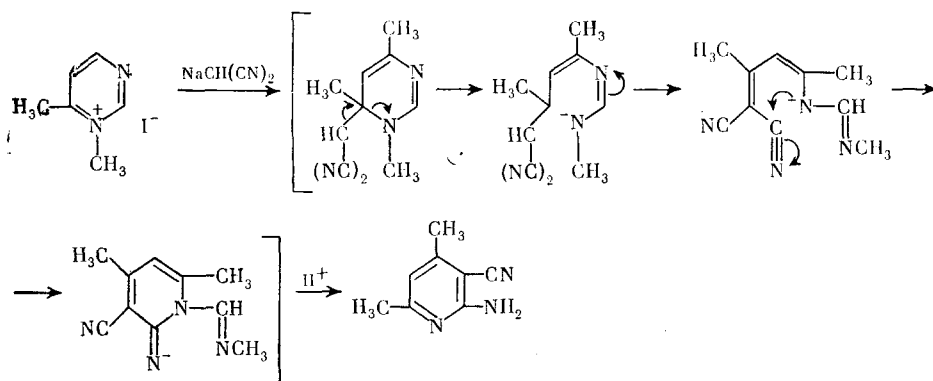
а также реакции 2-арил(алкил)-4-окси-4Н-1,3-оксазинов с β -дикарбонильными или β -цианкарбонильными соединениями [96].



К этой же группе принадлежат конденсации по Дильсу — Альдеру 1-диэтиламинопропина с производными пиазина [97] и пиридазина [98]



и перегруппировки 4-замещенных пиримидинов и их четвертичных производных под действием нуклеофильных реагентов [99—101].



3. Методы превращения α, α' -заместителей в пиридиновом ядре

Реакции, связанные с классическими превращениями в пиридиновых структурах одних α, α' -заместителей в другие, занимают значительное место в синтезе α, α' -дизамещенных пиридинов [1, 11].

2,6-Диоксипиридины получают гидролизом 2,6-диамино-, 2,6-дигалоген или 2,6-диалкоксипиридинов; 2-окси-6-хлорпиридины — путем диазотирования 2-амино-6-хлор-, а также путем гидролиза 2,6-дихлор- или 2-алкокси-6-хлорпиридинов. Синтез 2,6-диалкоксипиридинов осуществляют путем взаимодействия 2,6-дигалогенпиридинов с алкоголями щелочных металлов [102] или посредством алкилирования 2,6-диоксипиридинов [103]. В более мягких условиях 2,6-дигалогенпиридины с алкоголями щелочных металлов образуют 2-галоген-6-алкоксипиридины.

Для получения 2,6-дигалогенпиридинов используют реакции соответствующих 2,6-диоксипроизводных с фосфороксигалогенидами или галогенводородами, прямое галогенирование пиридиновых оснований, их N-оксидов или карбоновых кислот [104, 105], замещение одного галогена другим при взаимодействии с галогенводородными кислотами или их солями [106, 107], перегруппировку N-окси-2-хлорпиридина с хлор-окисью фосфора [108], замену нитрогрупп на галоген реакцией с галогенводородными кислотами.

Реакцией различных α, α' -дизамещенных пиридинов, имеющих в качестве заместителей окси-группы или галоген, с P_2S_5 получены α, α' -димеркаптопиридины [109].

2-Амино-6-галогенпиридины синтезированы из 2,6-дигалогенпиридинов замещением одного галогена на аминогруппу и из 2-амино-6-оксипиридинов — замещением оксигруппы на галоген; 2,6-диаминопиридины получены соответствующими превращениями 2,6-дигалогенпиридинов или 2-хлор-6-алкоксипиридинов, прямым аминированием пиридинов по Чичибабину [110], либо из дипиколиновой кислоты по реакциям Курциуса или Гоффмана [111].

2-Амино-6-алкоксипиридины получают замещением галогена на аминогруппу в 2-галоген-6-алкоксипиридинах; 2-амино-6-нитропиридины — замещением брома на аминогруппу в 2-бром-6-нитропиридинах; 2-амино-6-оксипиридины — по реакции Чичибабина из α -пиридола или гидролизом 2,6-диаминопиридина. Интересный случай прямого аминирования 2-нитро-3-азидопиридина с образованием производных 2-нитро-6-аминопиридина, а из него 2,3,6-триаминопиридина описали недавно в [112].

Прямое нитрование пиридина в α, α' -положения с образованием 2,6-динитропроизводного возможно лишь при наличии в β -положении сильного электронодонорного заместителя типа алкоксигруппы [113]. 3-Метокси(или окси)-6-метилпиридины превращаются при нитровании в 2-нитро-3-метокси(или окси)-6-метилпиридины [114]; нитрование 2-нитро-3-оксипиридина приводит к 2,6-динитро- и 2,4,6-тринитро-3-оксипиридину [115]. Кинетические исследования показали, что процесс нитрования в этих случаях идет в протонированной форме, и парциальные константы скоростей нитрования равны: $4 \cdot 10^{-10}$ для положения 2 и $1 \cdot 10^{-11}$ для положения 6 катиона 3-метоксипиридиния [116]. Аналогично галогенирование 3-алкокси(или окси) пиридинов приводит к 2,6-дигалоген-производным [113, 117], аминометилирование — к 2,6-ди(аминометил)-[113, 118, 119], а оксиметилирование — к 2,6-ди(оксиметил)-3-алкокси(окси)пиридинам [113].

Аминометилирование 3-оксипиридинов, содержащих в положении 2 алкил-, алкокси-, окси- или нитрогруппу, проходит по положению 6 [113, 120—124], оксиметилирование 3-окси-6-метилпиридина — по положению 2 [123, 125]; 5-оксипиколиновая кислота в результате аналогичной реакции превращается в 5-окси-6-оксиметилпиколиновую кислоту [126]. Азосочетание 2,3-диокси-, 2-метокси-3-этокси- и 2,5-диоксипиридинов протекает по положению 6 [127].

Для синтеза 2,6-ди(оксиметил)пиридина из 2,6-лутидина были рекомендованы методы получения через 2,6-ди(формил)пиридин [128—130] или его N-окись [131], через 2,6-ди(хлорметил)пиридин [132] и 2,6-ди(циан)пиридин [133], а также на основе двукратного повторения реакции Бекельхайде [134] или окисления 2,6-лутидина до дипиколиновой кислоты с восстановлением эфиров последней комплексными гидридами металлов [135].

2,6-Ди(бромметил)пиридин получен из 2,6-ди(оксиметил)пиридина [136], а также прямым радикальным бромированием 2,6-лутидина [137]. 2,6-Ди(формил)пиридин синтезирован путем контактного окисления 2,6-лутидина [128, 130, 138]. Аналогично из 6-метилпиколиновой кислоты получена 6-формилпиколиновая кислота [11].

Для синтеза 2,6-диацетилпиридина использована конденсация по Кляйзену дипиколинового эфира с этилацетатом [139], для синтеза 2,6-дибензоилпиридина — конденсация по Фриделю — Крафтсу дихлорангидрида дипиколиновой кислоты с бензолом [11]. 2,6-Диацетилпиридины восстановлены по Кижнеру до 2,6-диалкилпиридинов [140].

При взаимодействии N-окиси пиридина с фенилмагнийбромидом наряду с 2-фенилпиридином получен с невысоким выходом 2,6-дифенилпиридин [11]. Описано получение 2,6-ди(циан)пиридина из 2,6-дибромпиридина и цианида меди [141].

Для превращения 2,6-лутидина в 6-метилпикколиновую и дипикколиновую кислоты в качестве окислителей использованы перманганат калия [142], двуокись селена или ее комплексы [143], а также окислы азота в присутствии двуокиси селена [114], бихромат натрия и хромовый ангидрид [145]. Дипикколиновая кислота получена также карбоксилированием пиридина [146] или пикколиновой кислоты [147] и окислительным аммонолизом 2,6-лутидина [148, 149] с последующим гидролизом 2,6-ди(циан)пиридина [150].

III. ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ α,α' -ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНОВ

1. Влияние α,α' -заместителей на реакционную способность азота пиридинового кольца

В сложном механизме влияния α,α' -заместителей на пиридиновый атом азота немаловажную роль играют пространственные эффекты, которые наиболее детально изучены на примере 2,6-диалкилпиридинов. Браун с сотр. [151—153], а затем и другие авторы [154, 155] показали, что при введении α,α' -метильных групп не наблюдается стерических затруднений для протонирования пиридинового азота. Однако при переходе к 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридину значения pK_a и теплоты нейтрализации метансульфокислотой в нитрометане (ΔH) четко свидетельствуют о существенных пространственных препятствиях в процессе протонирования. В аналогичной реакции с пикриновой кислотой стерические затруднения проявляются уже у 2-изопропил-6-(*трет*-бутил)пиридина, который, как и 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридин, неспособен образовывать пикрат.

При переходе от протонирования к комплексообразованию, где участвуют более объемные реагенты — кислоты Льюиса (BH_3 , BF_3 , $B(CH_3)_3$), стерические затруднения существенно возрастают. Так, например, теплоты комплексообразования с BF_3 убывают в ряду пиридин $> \alpha$ -пиколин $>$ 2,6-лутидин соответственно на 9,2 и 35,6 кДж/моль. В аналогичной реакции в $B(CH_3)_3$ значение $\Delta \Delta H$ уже для α -пиколина составляет 24,7 кДж/моль, а 2,6-лутидин вообще не образует комплекса с этим реагентом.

Указанные стерические эффекты представляют не только теоретический, но в ряде случаев и препаративный интерес; на них основаны, в частности, методы отделения 2,6-лутидина от других компонентов β -пикколиновой фракции [156], методы разделения протонных кислот и кислот Льюиса [157].

Аналогичные стерические эффекты наблюдаются и при взаимодействии α,α' -дизамещенных пиридинов с алкилгалогенидами. Так, например, 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридин не образует четвертичную соль даже с иодистым метилом. 2,6-Диметил-, 2,6-диэтил- и 2,6-ди(изопропил)пиридины в одинаковых условиях превращаются в иодметилаты с выходами соответственно 99, 74 и 45% [140].

Более сложно влияют на гетероциклический атом азота α,α' -функциональные заместители. Например, в случае 2,6-дигалогенпиридинов, наряду с определенным стерическим эффектом заместителей, значительно сильнее проявляется их индукционное электроноакцепторное влияние [158]. В отличие от не содержащих атомы галогена соединений или

от α -моногогалогенпроизводных [158—160], 2,6-дигалогенпиридины не образуют устойчивых солей с минеральными кислотами, не дают пикратов или комплексных соединений с кислотами Льюиса [74, 158, 161], очень трудно образуют четвертичные соли даже при длительном нагревании при высоких температурах под давлением, практически не окисляются до N-окисей [158].

В отличие от 6-метилпиколиновой кислоты, дипиколиновая (пиридин-2,6-дикарбоновая) кислота является очень слабым основанием и, например, не связывается с катионитами в H^+ -форме. Это позволяет осуществить с высокими выходами этерификацию дипиколиновой кислоты различными спиртами в присутствии ионитов [135].

2. Влияние α, α' -заместителей на превращения функциональных групп в других положениях пиридинового ядра

Изменение основности пиридинового азота под действием α, α' -заместителей оказывает влияние не только на процессы, протекающие по гетероатому, но и на реакционную способность всей пиридиновой системы в целом.

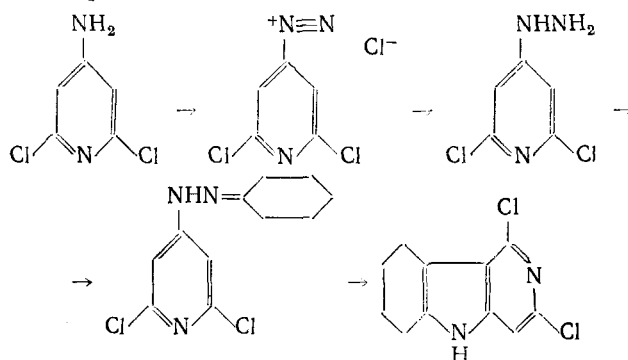
Как известно, существенные различия в реакциях пиридиновых соединений и аналогичных производных бензола связаны как с изменением в распределении электронной плотности ароматической системы за счет электроноакцепторного влияния пиридинового азота, так и с участием во многих электрофильных реакциях не свободных пиридиновых оснований, а соответствующих «сопряженных кислот», которые характеризуются еще большим электроноакцепторным эффектом положительно заряженного гетероатома [162, 163].

Введение в пиридиновое ядро α, α' -заместителей сказывается как на распределении электронной плотности в системе, так и на легкости образования соответствующих «сопряженных кислот». Поэтому во многих реакциях у пиридинов, имеющих в положениях 2 и 6 электроноакцепторные или стерически затрудненные заместители, влияние гетероатома цикла в значительной степени блокируется, и соединения такого типа начинают вести себя как аналогичные производные бензола.

Пиридины сульфурются достаточно трудно, легче образуя комплексы с SO_3 по азоту [11]. 2,6-Ди(*трет*-бутил)пиридин, у которого гетероатом азота стерически затруднен и не может в условиях реакции давать «сопряженную кислоту», оказался способным к сульфированию в положение 3 в очень мягких условиях — с серным ангидридом в жидком SO_2 при минусовых температурах [151, 152]. γ -Метильная группа в α, α' -дигалоген- γ -метилпиридинах, в отличие от соответствующих дегалогенированных соединений, не вступает в реакции конденсации с альдегидами, мезоксальевым эфиром, не окисляется двуокисью селена даже в очень жестких условиях [158]. Хлорангидриды 2,6-дигалогенпиридинкарбоновых кислот, подобно хлорангидридам ароматических кислот, легко восстанавливаются по Роземунду до альдегидов [164]; соответствующие 2,6-дегалогенированные производные пиридина этим путем в альдегиды не превращаются.

В отличие от обычных 4-аминопиридинов, не образующих устойчивых диазониевых солей, 2,6-дихлор-4-аминопиридин легко превращается при обработке нитритом натрия в достаточно стабильную соль диазония [165], которая с высоким выходом восстанавливается двуххлористым оловом до (2,6-дихлорпиридил-4)-гидразина. Термическая индолизация соответствующих (пиридил-4)гидразонов в этиленгликоле, при которой не имеет места образование положительно заряженного пиридиниевого

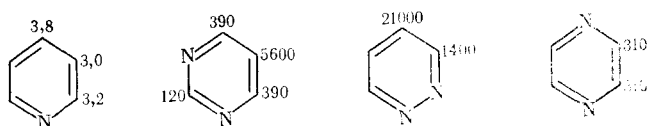
азота, напротив, проходит для 2,6-дихлорпиридиновых соединений труднее и менее однозначно, чем для аналогичных не содержащих атомы галогена веществ [165].



По-видимому, в этом случае сказывается меньшая способность α, α' -дигалогенпиридиновых производных к сольватации этиленгликолем.

Интересные результаты получены при изучении количественных эффектов α -заместителей методом корреляционного анализа. Рассмотрение серий таких соединений привело автора работ [166] к утверждению, что у этих веществ проявляется «эффект близости к гетероатому» с отклонением от корреляции. В [167] при исследовании различных серий найдено, что у α -замещенных пиридинов в отличие от *орто*-замещенных анилинов корреляция лучше осуществляется с $\sigma_{\text{мета-}}$, чем с $\sigma_{\text{орто-}}$ константами; на этом основании автор [167] заключил, что передача влияния α -заместителей по эффекту сопряжения практически не имеет места. Из-за близких расстояний между α -заместителем и азотом взаимное влияние этих реакционных центров осуществляется не по связям, а через пространство. Эффект поля учитывается σ' , σ^* -константами и менее строго $\sigma_{\text{мета-}}$ -константой. Для аналогичных производных бензола, где расстояние между *орто*-расположенными реакционными центрами значительно больше, быстро затухающий с расстоянием эффект поля практически не характерен.

С целью количественной оценки влияния α -заместителей в N-гетероароматических системах авторы работы [168] измерили скорости изотопного дейтерообмена в щелочной среде для различных положений гетероциклов (на схеме указаны умноженные на 10^6 значения констант скоростей обмена соответствующих атомов водорода при 164,6°).



Оказалось, что атомы водорода, расположенные около углеродов между двумя азотами или у смежных с азотом атомов углерода, проявляют обычно в этих условиях наименьшую способность к дейтерообмену. В пиридине, например, катализируемый основаниями дейтерообмен легче всего происходит в положение 4 [169], хотя из расчета зарядов по Хьюкkelю наиболее «кислым» должно быть положение 2 [168].

Понижение активности в реакциях изотопного обмена для α -положений [170] является, по-видимому, результатом действия двух факторов: уменьшения *s*-характера связи водорода с углеродом, соседним с

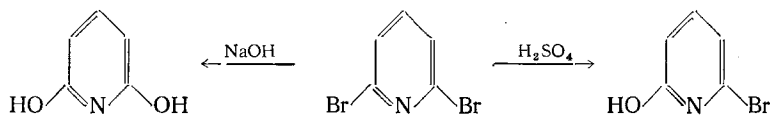
атомом нуклеофила, и отталкивания между электронными парами азота и зарождающегося карбаниона. Теоретическое рассмотрение этих факторов проводилось различными исследователями с позиций теории гетаринов [171] и теории α -эффектов [168, 172].

Указанные эффекты должны, по-видимому, учитываться и при изучении особенностей химического поведения α, α' -дизамещенных пиридинов, однако какие-либо сведения об этом в литературе пока отсутствуют.

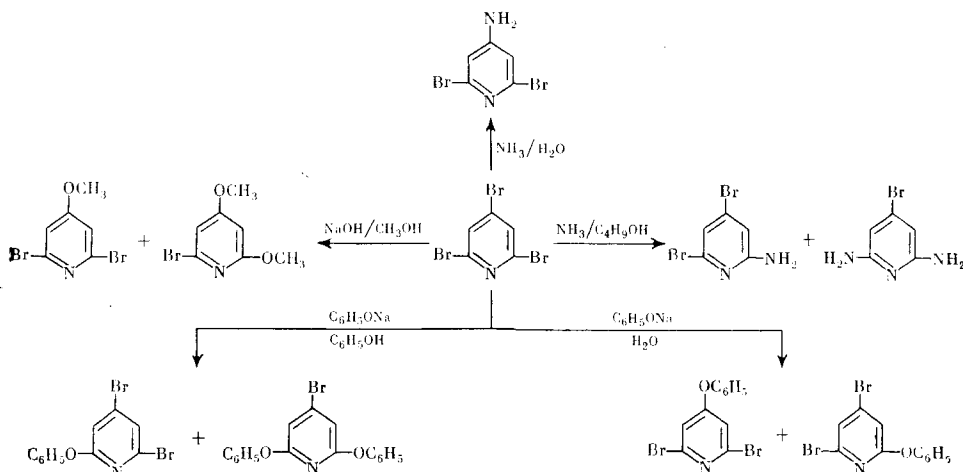
3. Сравнительная реакционная способность α, α' - и γ -заместителей в молекуле пиридина

Различия в реакционной способности α - и γ -заместителей в пиридиновом ядре, с одной стороны, и β -заместителей — с другой, изучены достаточно подробно [11]. Вместе с тем сравнительная реакционная способность α -, α' - и γ -заместителей у пиридиновых соединений мало исследована. Теоретические обобщения в этой области до настоящего времени отсутствуют, и проблема пока находится в основном на стадии накопления экспериментальных данных. К сожалению, в ряду пиридинов, в том числе α, α' -ди- и α, α', γ -тризамещенных, не проводилось подробного анализа эффекта специфической сольватации и влияния различных растворителей на механизм реакции, как это было сделано, например, для пиримидиновых производных [173].

Экспериментально установлено, что 2,6-дибромпиридин при нагревании с водным раствором едкого натра достаточно гладко превращается в 2,6-диоксипиридин, но с 70%-ной серной кислотой даже при 160° образует только 2-окси-6-бромпиридин [11].



В 2,4,6-трибромпиридине с метанольным раствором едкого натра нуклеофильное замещение осуществляется в положения 4 и 2, 4, с фенолятом натрия в избытке фенола — в положения 2 и 2, 6, с фенолятом натрия в воде — в положения 2 и 4, с аммиаком в водной среде — в положение 4, а с аммиаком в бутаноле — в положения 2 и 6 [11].



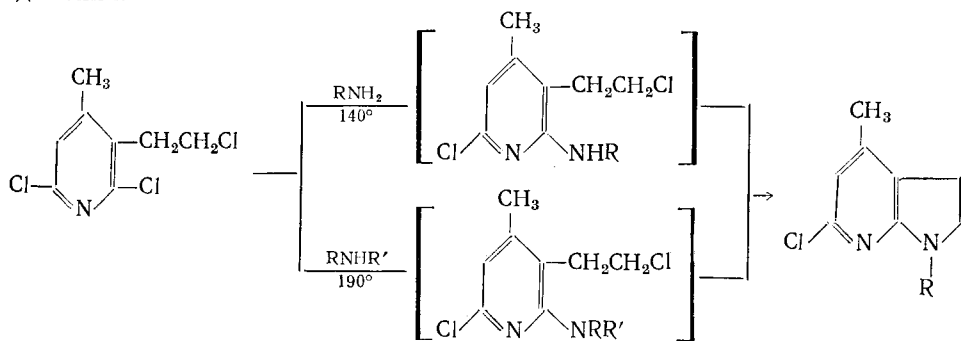
Аналогичные эффекты наблюдаются и при реакциях полигалогенпиридинов. Так, например, пентахлорпиридин в эфире с магнием и с бутиллитием реагирует по положению 4 [174]; в метилциклогексане та же реакция с бутиллитием осуществляется только по положению 2 [175—177].

Взаимодействие пентахлор- [74], пентабром- [178] и пентафтор-пиридинов [179] с рядом нуклеофильных агентов протекает избирательно по С(4). В то же время с некоторыми аминами пентахлорпиридин взаимодействует только по С(2) [180], а с некоторыми образует смесь продуктов замещения по С(2) и С(4) [181]. Недавно показано [182], что реакция пентафторпиридина с пентафторфенолом в присутствии фторида калия и 18-краун-6-эфира избирательно проходит с замещением фтора по положению 2, в то время как обычно такое направление реакции для пентафторпиридинов нехарактерно [183—185].

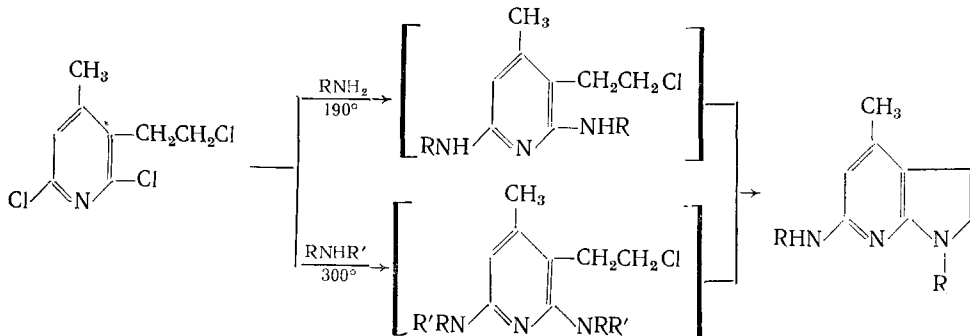
При реакции Чичибабина образующееся в результате взаимодействия пиридина с амидом натрия N-натриевое производное α -аминопиридина при более высокой температуре подвергается второму аминированию амидом натрия до 2,6-диаминопиридина. Это же соединение образуется и при взаимодействии с амидом натрия 2-диметиламинопиридина; диметиламиногруппа отщепляется в виде N-натриевого производного [186].

В отличие от ароматических диаминов, образующих с кислотами Льюиса комплексы состава 1:2, 2,6-диаминопиридин (так же как и 2,4,6-триаминотриазин) присоединяет только одну молекулу BF_3 , образуя аддукт состава 1:1 [187]. При гидролизе 2,6-диаминопиридина получается только 2-окси-6-аминопиридин [11].

Продукты взаимодействия замещенного 2,6-дихлорпиридина (трихлорколлидина) с первичными и вторичными аминами свидетельствуют о различной реакционной способности α - и α' -атомов хлора в этом соединении.



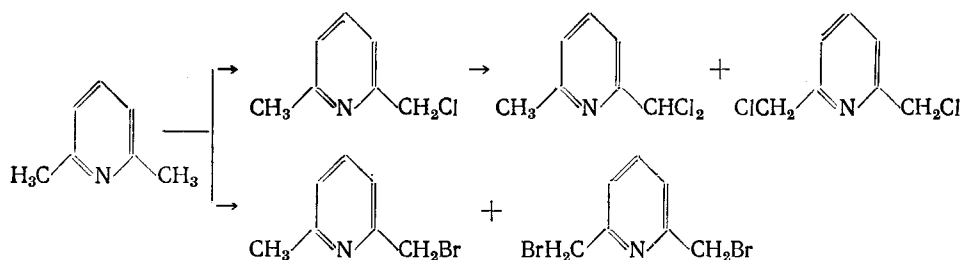
$R = \text{Ar}$, $R' = \text{Alk}$



С первичными ароматическими аминами α -атом хлора взаимодействует при 140° , α' -атом при 190° [188]; с вторичными аминами типа N-алкиланилинов α -атом хлора начинает реагировать при 190° , а α' -атом только при 300° , причем в обоих случаях наблюдается N-деалкилирование [188—190]. Процессы очень чувствительны к стерическим затруднениям, и с трет-бутиламином реакция вообще не идет [188]. После замещения в трихлорколлиндине α - или α,α' -атомов хлора на остатки аминов легко осуществляется циклизация за счет боковой β -хлорэтильной цепочки и образуются производные 7-азаиндолина [189].

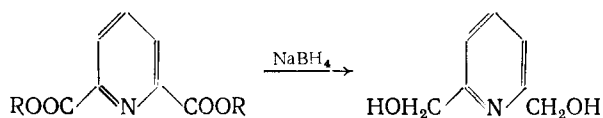
Кинетические исследования процессов окисления 2,6-лутидина перманганатом калия в водной среде показали, что процесс идет ступенчато, но уже на ранних стадиях имеет место образование продуктов всех ступеней окисления: 2,6-лутидин \rightarrow 6-метилпиколиновая кислота \rightarrow дипиколоиновая кислота \rightarrow оксалаты \rightarrow карбонаты [142].

При бромировании 2,6-лутидина N-бромсукцинимидом из образующейся смеси продуктов с невысокими выходами выделены монобромпроизводное и симметричное дибромпроизводное [137]. В получающемся при хлорировании 2,6-лутидина 2-хлорметил-6-метилпирidine дальнейшее галогенирование в CCl_4 при 60° с добавками соды и воды идет в 3,7 раза быстрее в сторону несимметричного, чем симметричного дихлорпродукта [191]. Противоположные результаты описаны для реакций 2,6-лутидина с литийорганическими соединениями [192].

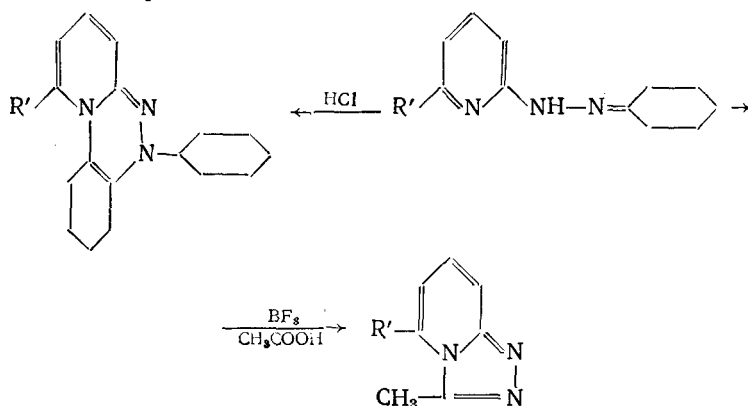


Анализ различий в реакционной способности α,α' - и γ -заместителей в пиридиновом ядре показывает, что в ряде случаев различие обусловлено возникновением промежуточных продуктов за счет участия α,α' -заместителей и пиридинового атома азота. Так, например, установлено [193], что при восстановлении изомерных дикарбалкоксипиридинов диизобутилалюминийгидридом в альдегидные группы превращаются в первую очередь сложноэфирные остатки в α,α' -положениях пиридинового ядра. Причиной этого, по-видимому, является энергетическая выгодность образования промежуточных циклических продуктов с участием комплексного гидрида, сложноэфирных групп и пиридинового азота.

Образование внутримолекулярного комплекса объясняет и склонность эфиров пиридин-2,6-дикарбоновой (дипиколоиновой) кислоты к восстановлению боргидридом натрия, используемую в крупнотоннажном промышленном методе получения лекарственного препарата пармидина [135]. Как известно, боргидрид натрия обычно не взаимодействует со сложноэфирными группами, но дипиколоиновые эфиры восстанавливаются этим реагентом с высокими выходами до 2,6-ди(оксиметил)пиридина:



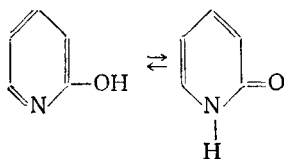
К реакциям с замыканием новых циклов, в котором участвуют α, α' -заместители и пиридиновый атом азота, относятся и процессы, в которых образующиеся циклические вещества являются конечными продуктами реакций. Так, например, при обработке 6-бром- и, особенно, 6-метилпиридинил-2-гидразонов циклогексанона соляной кислотой или эфиром трехфтористого бора в уксусной кислоте в условиях реакции Фишера имеет место циклизация по пиридиновому азоту. При этом образуются производные 1Н-бенз[1,2-с]пиридо[2,1-с]-асимм-триазина и триазоло [4,3-с]пиридина [194—196]



4. Вопросы таутомерии и двойственной реакционной способности α, α' -дизамещенных пиридинов

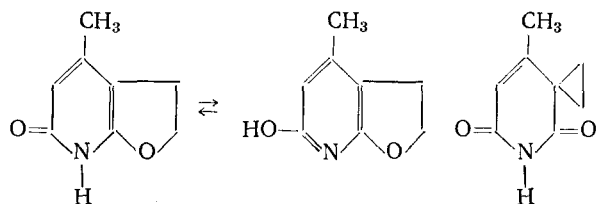
Особенности распределения электронной плотности в α, α' -дизамещенных пиридинах, характер протонирования и сольватации этих соединений оказывают существенное влияние на состояние лактам-лактимной таутомерии 6-замещенных 2-оксипиридинов.

Известно [197—199], что лактам-лактимное таутомерное равновесие для α - и γ -оксипиридинов в водных растворах значительно сдвинуто в сторону лактамов. Величина энтальпии, характеризующая энергетическую выгодность оксоформы, для α -пиридона составляет 14,2 кДж/моль [200], константа таутомерного равновесия равна 3,0 [197].

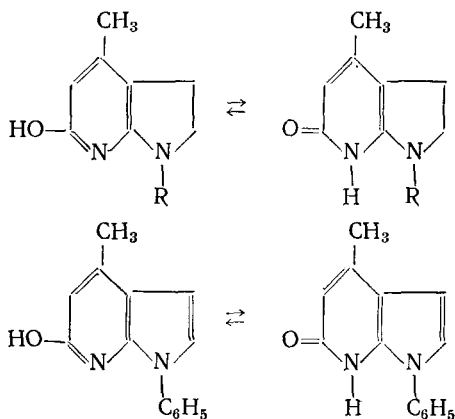


Важную роль играют, по-видимому, образование ассоциатов за счет межмолекулярных водородных связей [201—204] и сольватационные эффекты [205, 206]. Снижение концентрации вещества в неполярных растворителях и повышение температуры, даже в случае более концентрированных растворов, несколько смещает таутомерное равновесие в сторону лактимов [201, 207]. Так, например, при концентрации α -пиридона в циклогексане, равной $1,25 \cdot 10^{-7}$ моль/л, величина pK_t снижается до 1,6 [201]. Однако и в этом случае преобладающим остается оксо-таутомер [201, 208]. И только в газовой фазе, как установлено в последнее время методами УФ- [209], масс- [210—212] и ИК-спектроскопии [213—217], таутомерное равновесие α -пиридона смещено в сторону оксиформы с константой равновесия $\sim 0,4$ [201, 207, 218].

До 1966 г. очень мало было известно о влиянии заместителей у α -пиридонов в положении 6 на состояние прототропного лактам-лактимного таутомерного равновесия. Было опубликовано только сообщение о различиях в УФ-спектрах перхлорпиридона-2 и его N-метилпроизводного, которые свидетельствовали о различных хромоформных системах у этих соединений [219]. Кроме того, имела вызвавшая широкую дискуссию публикация [220] о препаративном разделении оксо- и окси-таутомеров 4-метил-6-окси-2,3-дигидрофуро[2,3-в]пиридина, которые различались по растворимости в этилацетате, температурам плавления, УФ-спектрам и цветным реакциям с хлорным железом. Однако дальнейшие исследования [221—223] опровергли возможность выделения индивидуальных устойчивых окси- и оксо-таутомеров и показали, что второе соединение является изомерным продуктом *спиро*-строения.



В 1966 г. было обнаружено [224], что при переходе от α -пиридона к аналогичным производным дигидропирроло[2,3-в]пиридина (6-окси-7-азаиндолинам) имеет место значительное смещение лактам-лактимного равновесия в сторону лактимов. В растворах этих соединений методами УФ- и ИК-спектроскопии наблюдаются соизмеримые количества обеих таутомерных форм, и за счет изменения полярности растворителя равновесие может быть обратимо сдвинуто в сторону преимущественного существования оксо- или окси-таутомера.



При переходе от 7-азаиндолинов к 7-азаиндолам равновесие еще больше сдвигается в сторону окси-формы [225]. В случае, например, 1-фенил-4-метил-6-окси-7-азаиндола ни в кристаллах, ни в диоксановом растворе методом ИК-спектроскопии вообще не удается обнаружить лактамной формы, и только в более полярном растворителе — четыреххлористом углероде — наряду с интенсивной полосой оксигруппы лактима при 3580 см^{-1} начинает проявляться слабое поглощение лактамного карбонила при 1642 см^{-1} . Совпадающие результаты получены и с помощью УФ-спектров с использованием для сравнения «закрепленных»

N- и O-метилпроизводных [225]. Еще больше смещено в сторону лактима прототропное таутомерное равновесие у кислородных аналогов 7-азаиндолинов — производных 7-азабензофурана [226].

Изменение характера сочленения циклов — переход от 6-окси-7-азасоединений к 6-окси-5-азаиндолам или бензофуранам — резко ослабляет влияние гетероатома пятичленного цикла на положение таутомерного равновесия: у соединений в кристаллах и в растворах различной полярности восстанавливается характерное для α -пиридонов преобладание оксо-формы [226]. Это позволило заключить, что определяющим в эффекте гетероатома пятичленного кольца является его быстро затухающее с расстоянием индукционное влияние.

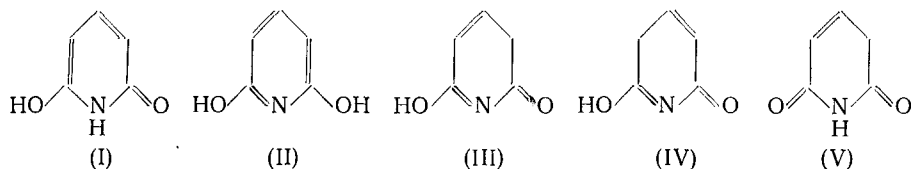
Изучение лактам-лактимных равновесий у моноциклических 6-замещенных α -пиридонов показало, что в случае 6-амино- и 6-хлор-2-оксипиридинов таутомерное равновесие также существенно сдвинуто в сторону лактимов [227]. Количественный анализ показал [227], что эффект 6-аминогруппы несколько больше, если она включена в состав конденсированного с пиридином пятичленного цикла, а влияние гетерозаместителей, в соответствии с величиной их $-I$ -эффекта, возрастает в ряду $\text{Cl} > \text{OR} > \text{NR}_2$. При ацилировании 6-аминогруппы ее $-I$ -эффект уменьшается и таутомерное равновесие сильно сдвигается в сторону лактама [228].

Термодинамические исследования показали [200, 229], что превращение лактама в лактим для большинства изученных растворителей является экзотермическим процессом. При уменьшении полярности растворителя экзотермичность падает, и уже в диоксане, где значительно преобладает лактимная форма, процесс становится эндотермическим. Повышение температуры способствует в более полярных растворителях уменьшению содержания лактамных форм, в мало полярных растворителях наблюдается обратная картина.

Для 2-окси-6-хлорпиридина продемонстрировано существование в растворах соизмеримых количеств окси- и оксо-таутомеров, соотношение которых пропорционально полярности растворителя [72, 227, 230, 231]. Добавка к водному раствору 2-окси-6-хлорпиридина анионного поверхностно-активного вещества (натрийлаурилсульфата) мало влияет на состояние таутомерного равновесия, прибавление же катионного детергента (цетилтриметиламмонийбромида) смещает равновесие в сторону лактимной формы [232].

Преимущественное существование лактимной формы описано также для 3,4-дифенил-5,6-дихлор-2-оксипиридина [233]. Вопросы протонирования 2-окси-6-аминопиридинов детально рассмотрены в работе [234].

В случае 2,6-диоксипиридина из пяти теоретически возможных таутомерных форм (I) — (V)



в водных растворах присутствуют, по-видимому, три формы: (I), (II) и (V) в соотношении 60:25:15 [222, 235—237]. При этом оксолактим (I) является преобладающим не только в воде, спиртах и диметилсульфоксиде, но даже в циклогексане с добавкой 5% спирта. В еще большей степени таутомерное равновесие сдвинуто в сторону лактима у 6-метокси-2-оксипиридина [238]. Лактам-лактимная таутомерия с соизмери-

мыми количествами таутомерных форм описана и для 2,3,6-триоксипиридинов [239].

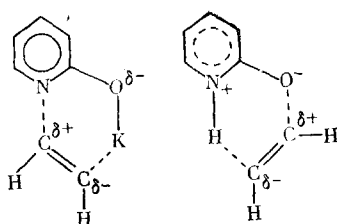
5,6-Аннелирование α -пиридоны за счет конденсации с дигидрофурановым циклом приводит к сдвигу таутомерного равновесия в сторону лактима, большему, чем у моноциклических 6-замещенных α -пиридонов; при конденсации с шестичленным тетрагидропирановым циклом, напротив, сдвиг таутомерного равновесия в сторону лактима оказывается меньшим, чем у моноциклических 6-замещенных α -пиридонов [240—242].

Смещение таутомерного равновесия у α, α' -дизамещенных пиридинов в область, где присутствуют соизмеримые количества обеих — лактамной и лактимной — таутомерных форм, позволило изучить более тонкое влияние на этот процесс заместителей в β - и γ -положениях пиридинового ядра [238]. Обычно при практически полном смещении таутомерного равновесия у α -пиридонов в сторону лактамов такие тонкие влияния β - и γ -заместителей выявить не удается [197, 231, 243, 244]. Оказалось, что γ -заместители в основном воздействуют по эффекту сопряжения. Так, например, если введение оксигруппы в положение 6 α -пиридоновой системы смещает таутомерное равновесие в сторону лактима за счет своего $-I$ -эффекта, то та же оксигруппа в положении 4 пиридинового ядра, благодаря $+M$ -эффекту, несколько смещает равновесие в сторону лактама, т. е. оказывает прямо противоположное влияние [238, 245]. Электроноакцепторные заместители в β -положении пиридиновой молекулы, при отсутствии дополнительных эффектов внутримолекулярных водородных связей и т. п., смещают таутомерное равновесие в сторону лактама [238].

Следует отметить, что направление процессов N- или O-алкилирования в 6-замещенных 2-оксипиридинах не коррелирует с положением лактам-лактимного таутомерного равновесия [224—226]. Как известно, α -пиридон алкилируется диметилсульфатом в водно-щелочной среде по атому азота. Алкилирование в тех же условиях 6-окси-7-азаиндолинов, где таутомерное равновесие сдвинуто в сторону лактима, приводит с высокими выходами к соответствующим O-метилпроизводным. Однако в случае 6-окси-7-азабензофуранов, у которых таутомерное равновесие еще больше смещено в сторону лактима, обработка диметилсульфатом в водно-щелочной среде вновь приводит с высокими выходами к N-метилпроизводным [227].

Аналогичная картина наблюдается и при реакциях с диазометаном. α -Пиридон образует практически только O-метилпроизводное, 6-амино-2-оксипиридин — смесь равных количеств O- и N-метилированных продуктов, а 6-хлор-2-оксипиридин, у которого таутомерное равновесие еще больше сдвинуто в сторону лактима, метилируется преимущественно по атому азота [227].

Очевидно, что при алкилировании способных к таутометрии α -окси-N-гетероароматических соединений решающую роль играет не положение таутомерного равновесия, а динамические факторы реакции. Поэтому существовавшее длительное время мнение, что соотношение количеств получающихся при метилировании продуктов может свидетельствовать о состоянии таутомерного равновесия в исходном соединении, является ошибочным. В пользу такого утверждения говорит и образование в различных соотношениях N- и O-винилпроизводных при взаимодействии α -пиридонов с ацетиленом в зависимости от используемого катализатора — от 66:1 (с едким кали) до 23:75 (с ацетатом кадмия). Авторы [246] постулировали, что это связано с существованием двух типов промежуточных циклических продуктов винилирования.



Количественное измерение алкилотропных равновесий типа 2-метоксипиридин — 1-метилпиридон-2 по теплотам и константам равновесия показало, что во всех случаях преобладающими являются лактамные формы с разностью энтальпий для жидкой фазы $50,6 \pm 3,3$ кДж/моль и для газовой $32,2 \pm 9,6$ кДж/моль [247, 248]. Введение в положение 6 пиридинового ядра метильной группы мало сказывается на состоянии равновесия. При переходе к 6-хлорпроизводному разность энтальпий существенно снижается за счет электроноакцепторного эффекта хлора: в жидкой фазе до $17,2 \pm 9,2$ кДж/моль, в газовой — до $1,3 \div 15,5$ кДж/моль.

Расчет ароматичности 2-метоксипиридина и 1-метилпиридона-2 показал, что она составляет $\sim 20\%$ от ароматичности бензола [249], что соответствует вычисленным ранее [217, 250] значениям ароматичности α -пиридола. К сожалению, квантовохимические расчеты по геометрической оптимизации α -пиридоновой системы не дали результатов, согласующихся с экспериментом [251, 252].

Таким образом, исследования в области химии α, α' -дизамещенных пиридинов выявили в последние годы новые закономерности, представляющие общий теоретический интерес. Вместе с тем эти исследования выдвинули и новые проблемы, связанные с механизмом передачи эффектов α, α' -заместителей в гетероароматических системах, характером взаимного влияния α - и α' -функциональных групп и т. д. Решение этих проблем имеет значение, достаточно далеко выходящее за рамки отдельного типа пиридиновых производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Л. И., Котляревский И. Л. Успехи химии, 1961, т. 30, с. 982.
2. Ивановский А. П., Шиханов В. А., Куткин А. М., Коршунов М. А. Газофазный каталитический синтез пиридина и его метильных гомологов. В сб. Каталитический синтез и превращения гетероциклических соединений (Гетерогенный катализ). Рига: Зинатне, 1976, с. 98.
3. Carbateas P. M., Williams G. L. J. Heterocycl. Chem., 1975, v. 11, p. 819.
4. Шиханов В. А., Ивановский А. П., Куткин А. М., Коршунов М. А. Химическая промышленность, 1975, с. 828.
5. Hamilton R., McKervey M., Rooney J. Chem. Commun., 1976, p. 1038.
6. Дольская Ю. С., Богданов В. С., Кондратьева Г. Я. Изв. АН СССР, сер. хим., 1978, с. 1691.
7. Reddelin G. Chem. Ber., 1920, B. 53, S. 334.
8. Amoros-Marin L., Carlin R. B. J. Am. Chem. Soc., 1959, v. 81, p. 733.
9. Clark A. J. Tetrahedron Letters, 1972, p. 3487.
10. Eisner U., Kuthan J. Chem. Rev., 1972, v. 72, p. 1.
11. Pyridine and Its Derivatives, Ed. Klingsberg E. New York — London: Intersci., 1960.
12. Кочетков Н. К. Успехи химии, 1955, т. 24, с. 46.
13. Courts A., Petrow V. J. Chem. Soc., 1952, p. 334.
14. Кирилова М. А., Зайченко Ю. А., Маретина И. А., Петров А. А. Ж. орг. химии, 1972, т. 8, с. 1575.
15. Bohlmann F., Rahtz D. Chem. Ber., 1957, B. 90, S. 2265.
16. Тиличенко М. Н. Ж. общ. химии, 1961, т. 31, с. 1558.
17. Zecher W., Kröhnke F. Chem. Ber., 1961, B. 94, S. 690, 698, 707.

18. Kröhnke F. Synthesis, 1976, p. 1.
19. Janz G. J., McCulloch W. J. H. J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 3143.
20. Bönnemann H. Angew. Chem., 1978, B. 90, S. 517.
21. Barluenga J., Fustero S., Gotor V. Synthesis, 1975, p. 191.
22. Freid F., Pederson E. B., Lawesson S. O. Tetrahedron, 1973, v. 29, p. 4215.
23. Assenljevic V., Lapin H., Horeau A. Compt. rend., 1959, v. 248, p. 3309.
24. Schreiber K., Adam G. Chem. Ber., 1960, B. 93, S. 1848.
25. Dornow A., Plessen H. Ibid., 1966, B. 99, S. 244.
26. Schmidt U. Angew. Chem., 1957, B. 79, S. 138.
27. Junek H. Monatsch. Chem., 1964, B. 95, S. 1453.
28. Гудринице Э. Ю., Никитенко А. В. Изв. АН ЛатвССР, 1972, с. 569.
29. Sakurai A., Midorikawa H. Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, v. 40, p. 1680.
30. Kambe S., Saito K., Sakurai A., Hayasih T. Synthesis, 1977, p. 841.
31. Grohe K., Roedig A. Chem. Ber., 1967, B. 100, S. 2953.
32. Anghelide N., Draghici C., Raileanu R. Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 623.
33. Thesing J., Müller A. Chem. Ber., 1957, B. 90, S. 711.
34. Ziegler E., Beleggratis K. Monatsh. Chem., 1967, B. 98, S. 219.
35. Kappe T., Chirazi M. A., Stelzel H. P., Ziegler E. Ibid., 1972, B. 103, S. 586.
36. Kappe T., Maninger I., Ziegler E. Ibid., 1968, B. 99, S. 85.
37. Overman L. E., Tsuboi S. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 2813.
38. Kasahara A., Saito T. Chem. and Ind., 1975, p. 745.
39. Ferrier B. M., Campbell N. J. Chem. Soc., 1960, p. 3513.
40. Brunskill J. S. A. J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1972, p. 2946.
41. N'Al-Yallo H., Al-Hajjar F. H. J. Chem. Soc., C, 1971, p. 3916.
42. Shandala M. Y., Al-Jobour N. H. J. Chem. Eng. Data, 1976, v. 21, p. 120.
43. Schulte K. E., Mang R. Arch. Pharm., 1963, B. 296, S. 501.
44. Roedig A., Grohe K., Mayer W. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 1851.
45. Михлина Е. Е., Фуригатов В. Я., Рубцов М. В. Ж. общ. химии, 1956, т. 28, с. 946.
46. Junek H., Metallidis A., Ziegler E. Monatsh. Chem., 1969, B. 100, S. 1937.
47. Roedig A., Grohe K., Klaff D. Chem. Ber., 1966, B. 99, S. 2818.
48. Hoffman R., Schaefer F., Pejers F. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 551.
49. Alvares-Insua A. S., Lora-Tamiyo M., Soto J. L. J. Heterocycl. Chem., 1970, v. 7, p. 1305.
50. Cabrerizo M. A., Soto J. L. An. Quim., 1974, v. 70, p. 951.
51. Fuentes L., Soto J. L. Ibid., 1977, v. 73, p. 1349.
52. Fuentes L., Lorente A., Soto J. L. J. Heterocycl. Chem., 1979, v. 16, p. 273.
53. Ridi M., Papinis P., Cheechi S. Gaz. chim. ital., 1961, v. 91, p. 973.
54. Pydon H. N., Undheim K. J. Chem. Soc., 1962, p. 4676.
55. Fatadi A. J. Synthesis, 1978, p. 165.
56. Sakurai A., Midorikawa H. Bull. Chem. Soc. Japan, 1968, v. 41, p. 430.
57. Fatadi A. J. Synthesis, 1978, p. 191.
58. Dornow A., Hahmann O. Arch. Pharm., 1957, B. 290, S. 298.
59. Purrello G., Vullo A. J. Heterocycl. Chem., 1974, v. 11, p. 481.
60. Kurihara H., Mishima H. Ibid., 1977, v. 14, p. 1077.
61. Пат. США 3225041 (1965); C. A., 1966, v. 64, 6623.
62. Johnson F., Panella J. P., Carlson A. A., Hunneman D. H. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 2473.
63. Atkinson J. P., Johnson M. C. J. Chem. Soc., 1968, p. 1252.
64. Johnson F., Nasutavicus W. A. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 3953.
65. Пат. США 3096337 (1963); C. A., 1963, v. 59, 12768.
66. Cossey A. L., Harris R. L. N., Huppertz J. L., Phillips J. N. Angew. Chem., 1972, B. 84, S. 1183.
67. Onoda T., Masai H. Japan Kakai, 1975, 75690210; C. A., 1975, v. 83, 178380.
68. Cottis S. G., Tieckelmann H. J. Org. Chem., 1961, v. 26, p. 79.
69. Bullock E., Gregory B. Canad. J. Chem., 1965, v. 43, p. 332.
70. Klemmensen P. D., Mortensen J. Z., Laweson S. O. Tetrahedron, 1970, v. 26, p. 4641.
71. Elvidge J. A., Zaidi N. A. J. Chem. Soc., 1968, p. 2188.
72. Simchen G. Chem. Ber., 1970, B. 103, S. 389.
73. Roldig A., Grohe K., Klatz D., Kleppe H. Ibid., 1966, B. 99, S. 2813, 2818.
74. Roldig A., Grohe K. Ibid., 1965, B. 98, S. 923.
75. Meikle R. W., Williams E. A. Nature, 1966, v. 210, p. 523.
76. Fritz H., Weis C., Winkler T. Helv. Chim. Acta, 1976, B. 59, S. 179.
77. Frank R. L., Meikle R. W. J. Am. Chem. Soc., 1950, v. 72, p. 4184.
78. Polaczkowa W., Jaworski T., Wolinski J. Roczn. Chem., 1953, v. 27, p. 468.
79. Bray H. J., Neale F. C., Thorpe W. V. Biochem. J., 1950, v. 46, p. 506.
80. Gruber W. Chem. Ber., 1955, B. 88, S. 178.
81. Смирнов Л. Д., Лезина В. П., Быстров В. Ф., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, с. 752.

82. Смирнов Л. Д., Шолина С. И., Круглякова Е. Е., Дюмаев К. М. Там же, 1963, с. 890.
83. Карпейский М. Я., Флорентьев В. Л. Успехи химии, 1969, т. 38, с. 1244.
84. Ohashi M., Kamachi H., Kakisawa H., Stork G. J. Am. Chem. Soc., 1967, v. 89, p. 5460.
85. Caramella P., Metelli R., Grünanger P. Tetrahedron, 1971, v. 27, p. 379.
86. Butt A., Hasan M., Manawar Z. Ibid., 1967, v. 23, p. 2461.
87. Шушерина Н. П., Дмитриева Н. Д., Лукьянец Е. А., Левина Р. Я. Успехи химии, 1967, т. 36, с. 458.
88. Toomey R. F., Piegel E. R. J. Org. Chem., 1952, v. 17, p. 1492.
89. Белоносов И. С., Константинов А. А. Ж. прикл. химии, 1953, т. 25, с. 1233.
90. Anderson A. G., Stang P. J. J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 3034.
91. Дорофеев Г. Н., Кривун С. В., Дуленко В. И., Жданов Ю. А. Успехи химии, 1965, т. 34, p. 236.
92. Кривун С. В., Алферова О. Ф., Саяпина С. В. Там же, 1974, т. 43, с. 1739.
93. Ewess N. F., Katritzky A. R., Nie P. L., Ramadan C. A. Synthesis, 1977, p. 634.
94. Buschmann E., Steglich W. Angew. Chem., 1974, B. 86, S. 414.
95. Steglich W., Buschmann E., Hollitzer O. Ibid., 1974, B. 85, S. 596.
96. Kato T., Yamamoto Y., Kondo M. Chem. Pharm. Bull., 1975, v. 23, p. 1873.
97. Neunhoeffer H., Werner G. Lieb. Ann., 1972, B. 761, S. 39.
98. Neunhoeffer H., Werner G. Ibid., 1973, S. 437.
99. Albert A., Pendergast W. J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1973, p. 1794.
100. Oestveen E. A., Plas H. C. Rec. trav. chim., 1974, v. 93, p. 233.
101. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Данагулян Г. Г. Химия гестероцикл. соед., 1978, с. 1400.
102. Newkome G. R., Nayak A., McClure G. L., Danesh-Khoshboo F., Bronssard-Simpson J. J. Org. Chem., 1977, v. 42, p. 1500.
103. Ames D. E., Bowman R. E., Grey T. F. J. Chem. Soc., 1953, p. 3008.
104. Lewiska K., Plozer E. Roczn. Chem., 1966, v. 40, p. 1875.
105. Белоносов И. С., Константинов А. А. Ж. прикл. химии, 1952, т. 25, с. 1233.
106. Bondakian M. M. J. Heterocycl. Chem., 1968, v. 5, p. 683.
107. Ахметова Н. А., Власов В. М., Якобсон Г. Г. Изв. АН СССР, сер. хим., 1978, с. 949.
108. Hamana M., Jamazaki M., Jakugaka Zasshi, 1961, v. 81, p. 574; C. A., 1961, v. 55, 24743.
109. Brunskill J. S. J. Chem. Soc., C, 1968, p. 960.
110. Пожарский А. Ф., Симонов А. М. Аминирование гетероциклов по Чичибабину. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского ун-та, 1971.
111. Gorton B. S., Shive W. J. Am. Chem. Soc., 1957, v. 79, p. 670.
112. Мокрушин Г. А., Котовская С. К., Постовский И. Я. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 131.
113. Дюмаев К. М., Смирнов Л. Д. Успехи химии, 1975, т. 44, с. 1788.
114. Смирнов Л. Д., Авезов М. Р., Лезина В. П., Карташева Г. П., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, с. 845.
115. Szuba W., Plazek E. Rec. trav. chim., 1958, v. 77, p. 92.
116. Katritzky A. R., Tarhan H. O., Tarhan S. J. Chem. Soc., B, 1970, p. 114.
117. Смирнов Л. Д., Столярова Л. Г., Широкова Л. В., Лезина В. П. Изв. АН СССР, сер. хим., 1977, с. 452.
118. Смирнов Л. Д., Лезина В. П., Быстров В. Ф., Дюмаев К. М. Там же, 1968, с. 198.
119. Дюмаев К. М., Смирнов Л. Д., Лезина В. П., Быстров В. Ф. Теор. экспер. химия, 1965, с. 290.
120. Kamiya N. S. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1968, v. 16, p. 1466.
121. Дюмаев К. М., Смирнов Л. Д., Авезов М. Р., Зайцев Б. Е. Научные труды Самаркандского гос. ун-та, сб. II, 1971, с. 108.
122. Смирнов Л. Д., Авезов М. Р., Лезина В. П., Зайцев Б. Е., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, с. 2338.
123. Смирнов Л. Д., Лезина В. П., Быстров В. Ф., Дюмаев К. М. Там же, 1965, с. 1836.
124. Смирнов Л. Д., Карташева Г. П., Лезина В. П., Дюмаев К. М. Там же, 1967, с. 2742.
125. Weiss C. D. J. Heterocycl. Chem., 1978, v. 15, p. 29.
126. Смирнов Л. Д., Шолина С. И., Круглякова Е. Е., Дюмаев К. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, с. 899.
127. Зайцев Б. Е., Шебан Г. В., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 224.
128. Mathes W., Sanermilch W., Klein J. Chem. Ber., 1953, B. 86, S. 584.
129. Гольдберг Ю. Ш., Лейтис Л. Я., Шиманская М. В. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1976, с. 698.
130. Гиллер С. А., Шиманская М. В., Лейтис Л. Я., Авотс А. А., Симонсоне Э. Д., Чаварс Я. А., Глемите Г. В. Авт. свид. СССР 507569 (1969); Бюл. изобр., 1976, № 11.

131. Яп. пат. 7200059 (1970); С. А., 1972, в. 76, 72214.
132. Франц. пат. 1394362 (1963); С. А., 1965, в. 63, 8326.
133. Яп. пат. 7246069 (1970); С. А., 1973, в. 78, 97490.
134. Böckelheide V., Zinn W. J. J. Am. Chem. Soc., 1954, в. 76, р. 1286.
135. Левкоева Е. И., Мастафанова Л. И., Краснокутская Д. М., Евстратова М. И., Карпман Я. С., Тубина И. С., Иванова И. Л., Яхонтов Л. Н. Химия гетероцикл. соед., 1976, с. 233.
136. Baker W., Buggle K. M., McOmie J. F., Nathkins D. A. J. Chem. Soc., 1958, р. 3594.
137. Offermann W., Vögtle F. Synthesis, 1977, р. 272.
138. Schreiber J. Chem. Listy, 1960, t. 54, l. 51.
139. Терентьев А. П., Рухадзе Е. Г., Мочалина И. Г., Родэ В. В. Ж. ВХО им. Менделеева, 1961, т. 6, с. 116.
140. Lukeš R., Pergal M. Chem. Listy, 1957, t. 51, l. 68.
141. Pearge G. A., Wisowaty J. J. Heterocycl. Chem., 1973, v. 10, р. 647.
142. Яхонтов Л. Н., Левкоева Е. И., Мастафанова Л. И., Краснокутская Д. М., Евстратова М. И., Волжина О. Н., Климонова З. М., Карпман Я. С., Тубина И. С., Иванова И. Л., Маркова И. Г., Кузовкин В. А. Хим.-фарм. журнал, 1979, № 4, р. 72.
143. Slebodzinski T., Kielczewska H., Biernacki W. Przem. Chem., 1969, v. 48, р. 90.
144. Пат. ФРГ 1620174 (1972); С. А., 1972, в. 77, 48273.
145. Крейле Д. Р., Милман И. А., Эглите Д. Я., Курминя Л. Я., Силе Д. Э., Страдуня А. К., Славинская В. А. Ж. прикл. химии, 1978, т. 51, с. 1644.
146. Англ. пат. 820478 (1959); С. А., 1960, в. 54, 9963.
147. Пат. США 3766258 (1973); С. А., 1974, в. 80, 14748.
148. Суворов Б. В., Букейханов Н. Р. Окислительные реакции в органическом синтезе. М.: Химия, 1978.
149. Милман И. А., Дзильома Э. Е., Страдуня А. К., Кочагова Э. Х., Славинская В. А. Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1978, с. 353.
150. Силе Д. Э., Милман И. А., Крейле Д. Р. Там же, 1978, с. 350.
151. Brown H. C., Kanner B. J. Am. Chem. Soc., 1966, v. 88, р. 986.
152. Brown H. C., Mihm X. R. Ibid., 1955, v. 77, р. 1723.
153. Brown H. C., Gintis D., Domash L. Ibid., 1956, v. 78, р. 5387.
154. Laurence C., Lucon M. Canad. J. Chem., 1976, v. 54, р. 2021.
155. Hart L. S., Killen C. R., Sauders K. D. Chem. Communs, 1979, р. 24.
156. Русьянова Н. Д., Коган Б. Е., Косарева М. А. Химия гетероцикл. соед., 1976, с. 1587.
157. Brown H. C., Kanner B. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, р. 3865.
158. Яхонтов Л. Н. ДАН СССР, 1957, т. 113, с. 1088.
159. Coppens G., Declarcq F., Gillet C., Nasielski J. Bull. soc. chim. Belg., 1963, v. 72, р. 25.
160. Weissner K., Rulaček F., Karliček R., Sova J., Čeladnik M., Palat K. Pharmazie, 1979, B. 34, S. 197.
161. Finger G. C., Starr L. D. Nature, 1961, v. 191, р. 595.
162. Katritzky A. R., Ridgewell B. J. J. Chem. Soc., 1963, р. 3753.
163. Katritzky A. R., Ridgewell B. J. Ibid., 1963, р. 3882.
164. Graf R., Weinberg A. J. Prakt. Chem., 1932, B. 134, S. 177.
165. Яхонтов Л. Н., Маршалкин М. Ф. Химия гетероцикл. соед., 1972, р. 1638.
166. Zuman P. Coll. Czech. Chem. Communs, 1962, v. 27, р. 630.
167. Charlton M. J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, р. 2033.
168. Zolotewicz J. A., Grahe G., Smith S. L. Ibid., 1969, v. 91, р. 5501.
169. Abramovitch R. A., Singer G. M., Vinutha A. R. Chem. Communs, 1967, р. 55.
170. Fina N. J., Edwards J. O. Int. J. Chem. Kinet., 1973, v. 5, р. 1.
171. Kauffmann T., Wirthwein R. Angew. Chem., 1971, B. 83, S. 21.
172. Греков А. П., Веселов В. Я. Успехи химии, 1978, т. 47, с. 1200.
173. Мамаев В. П., Загуляева О. А., Шейн С. М. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 723.
174. Михайлов И. Ф., Бархаиш В. А. Ж. общ. химии, 1967, т. 37, с. 2792.
175. Cook J. D., Wakefield B. J., Clayton C. J. Chem. Communs, 1967, р. 150.
176. Cook J. D., Wakefield B. J. J. Organometal. Chem., 1968, v. 13, р. 15.
177. Cook J. D., Wakefield B. J., Heaney H., Jablonski J. M. J. Chem. Soc., C, 1968, р. 2727.
178. Мощинский С. А., Зейкань А. А. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 1514.
179. Chambers R. D., Hutchinson J., Musgrave W. K. R. Proc. Chem. Soc., 1964, р. 83.
180. Roberts S. M., Suschitzky H. J. Chem. Soc., C, 1968, р. 2844.
181. Flowers W. T., Haszeldine R. N., Majid S. A. Tetrahedron Letters, 1967, р. 2503.
182. Власов В. М., Аксенов В. В., Ахметова Н. Е., Мустакимова Г. З., Якобсон Г. Г. Изв. СО АН СССР, 1978, № 6, с. 130.
183. Banks R. F., Haszeldine R. N., Latham J. V., Joung L. M. Chem. Ind., 1964, р. 835.
184. Chambers R. D., Heaton C. A., Musgrave W. K. R. J. Chem. Soc., C, 1969, р. 1700.
185. Jakobson G. G., Petrova T. D., Kобрina L. S. Fluorine Chem. Rev., 1974, v. 7, р. 115.

186. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Азимов В. А., Яхонтов Л. Н. Химия гетероцикл. соед., 1973, р. 1232.
187. Kreutzberger A., Ferris F. C. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 3496.
188. Краснокутская Д. М., Яхонтов Л. Н. Химия гетероцикл. соед., 1974, с. 650.
189. Яхонтов Л. Н. Успехи химии, 1968, т. 37, с. 1258.
190. Яхонтов Л. Н., Рубцов В. М. Ж. общ. химии, 1964, т. 44, с. 493.
191. Hattory T., Japan Kakai, 1974, v. 74, 127977; C. S., 1976, v. 84, 121665.
192. Cassity R. P., Taylor L. T., Wolfe J. F. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 2286.
193. Queguiner G., Pastour P. Compt. rend., 1969, v. 268C, p. 182.
194. Яхонтов Л. Н., Пронина Е. В. Химия гетероцикл. соед., 1969, с. 1121.
195. Яхонтов Л. Н., Пронина Е. В., Рубцов М. В. ДАН СССР, 1966, т. 169, с. 361.
196. Яхонтов Л. Н., Пронина Е. В., Розынов Б. В., Рубцов М. В. Там же, 1968, т. 178, с. 127.
197. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P. The Tautomerism of Heterocycles. Advances in Heterocyclic Chemistry. Supplement. New York — San Francisco. London: Acad. Press: 1976.
198. Катрицкий А. Р. Успехи химии, 1972, т. 41, с. 700.
199. Stefaniak L. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 1065.
200. Cook M. J., Katritzky A. R., Hepler L. G., Matsui T. Tetrahedron Letters, 1976, p. 2685.
201. Beak P., Covington J. B., Smith S. G. J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 8284.
202. Beak P., Covington J. B., Zeigler J. M. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 177.
203. Bensauode O., Dreyfus M., Dodin G., Dubois J. E. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 4438.
204. Bensauode O., Chevrier M., Dubois J. E. Ibid., 1978, v. 100, p. 7055.
205. Beak P., Fry F., Lee J., Steele F. Ibid., 1976, v. 98, p. 171.
206. Cignitti M., Paoloni L. Gaz. chim. ital., 1978, v. 108, p. 491.
207. Gordon A., Katritzky A. R. Tetrahedron Letters, 1968, p. 2767.
208. Шейнкер Ю. Н., Переслени Е. М. Ж. физ. химии, 1962, т. 36, с. 1705.
209. Beak P., Fry F. J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 1700.
210. Gronnebera T., Undheim K. Org. Mass Spectrum., 1972, v. 6, p. 823.
211. Cook M. J., Katritzky A. R., Taagepara M., Singh T. D., Taft R. W. J. Am. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 6048.
212. Maquestin A., Haverbeke Y., Meyer C., Katritzky A. R., Cook M. J., Page A. D. Canad. J. Chem., 1975, v. 53, p. 490.
213. Левин Э. С., Родионова Г. Н. ДАН СССР, 1965, т. 164, с. 584.
214. Левин Э. С., Родионова Г. Н. Там же, 1967, т. 172, с. 607.
215. Левин Э. С., Родионова Г. Н. Там же, 1967, т. 174, с. 1132.
216. Левин Э. С., Родионова Г. Н. Там же, 1969, т. 189, с. 326.
217. Cook M. J., Katritzky A. R., Linda P., Tack R. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans II, 1972, p. 1295.
218. Cook M. P., El-Abbady S., Katritzky A. R., Guimon C., Pfister-Guillouzo G. Ibid., 1977, p. 1652.
219. Roedig A., Märkl G. Lieb. Ann., 1960, B. 636, S. 1.
220. Stevens J. R., Beutel R. H., Chamberlin E. J. Am. Chem. Soc., 1946, v. 64, p. 1093.
221. Ritchie M. Austral. J. Chem., 1956, v. 9, p. 244.
222. Spinner E., Yeoh G. B. Tetrahedron Letters, 1968, p. 5691.
223. Jones D. W. J. Chem. Soc., C, 1969, p. 1678.
224. Jakhontov L. N., Krasnokutskaya D. M., Peresleni E. M., Sheinker Yu. N., Rubtsov M. V. Tetrahedron, 1966, v. 22, p. 3323.
225. Яхонтов Л. Н., Краснокутская Д. М., Переслени Е. М., Шейнкер Ю. Н., Рубцов М. В. ДАН СССР, 1967, т. 172, с. 118.
226. Яхонтов Л. Н., Краснокутская Д. М., Переслени Е. М., Шейнкер Ю. Н., Рубцов М. В. Там же, 1967, т. 176, с. 613.
227. Переслени Е. М., Яхонтов Л. Н., Краснокутская Д. М., Шейнкер Ю. Н. Там же, 1967, т. 177, с. 592.
228. Chau-der-Li, Rittmann L. S., Tsiftoglou A. S., Bhargava K. K., Sartorelli A. C. J. Med. Chem., 1978, v. 21, p. 874.
229. Шейнкер Ю. Н., Переслени Е. М., Резникова И. С., Зосимова Н. П. ДАН СССР, 1970, т. 192, с. 1295.
230. Katritzky A. R., Rowe J. D., Roy S. K. J. Chem. Soc., B, 1967, p. 758.
231. Frank J., Katritzky A. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans II, 1976, p. 1428.
232. Cipiciani A., Linda P., Savelli G. Gaz. chim. ital., 1975, v. 105, p. 431.
233. Mortimer P. I. Austral. J. Chem., 1968, v. 21, p. 467.
234. Barlin G. B., Pfeleiderer W. J. Chem. Soc., B, 1971, p. 1425.
235. Katritzky A. R., Popp F. D., Row J. D. Ibid., 1966, p. 562.
236. Spinner E., White J. C. Ibid., 1966, p. 991.
237. Spinner E., Yeoh G. B. Austral. J. Chem., 1971, v. 24, p. 2557.

238. Переслени Е. М., Урицкая М. Я., Логинова В. А., Шейнкер Ю. Н., Яхонтов Л. Н. ДАН СССР, 1968, т. 183, с. 1102.
239. Knackmuss H. J. Chem. Ber., 1968, B. 101, S. 2679.
240. Spinner E., Yeoh G. B. J. Chem. Soc., B, 1971, p. 279.
241. Spinner E., Yeoh G. B. Ibid., 1971, p. 289.
242. Spinner E., Yeoh G. B. Ibid., 1971, p. 296.
243. Pitha J., Kuthan J. Coll. Czech. Chem. Commun., 1963, v. 28, p. 1625.
244. Sterk H., Junek H. Monatsh. Chem., 1967, B. 98, S. 1763.
245. Chun-Shan Wang J. Heterocycl. Chem., 1970, v. 7, p. 389.
246. Шостаковский М. Ф., Скворцова Г. Г., Тырина С. М., Фролов Ю. А., Дериглазов Н. М., Воронов В. К., Иванова Н. А. ДАН СССР, 1969, т. 186, с. 620.
247. Beak P., Bonham J., Lee J. T. J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 1569.
248. Beak P., Woods T. S., Mueller D. S. Tetrahedron, 1972, v. 28, p. 5507.
249. Burnham A. K., Lee J. T., Schmalz T. G., Beak P., Frygare W. H. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 1836.
250. Катрицкий А. Р. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 1011.
251. Berndt M., Kwiatkowski J. S., Budzinski J., Szezdowska B. Chem. Phys. Letters, 1973, v. 19, p. 246.
252. Tosato M. L., Cignitti M., Paoloni L. Gaz. chim. ital., 1975, v. 105, p. 385.
253. Knoevenagel E. Chem. Ber., 1903, B. 36, S. 2180.
254. Gattermann L., Skita A. Ibid., 1916, B. 49, S. 494.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе, Москва