

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, характеризуемые различными исследователями 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

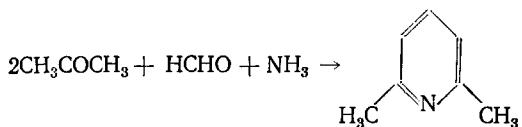
α,α' -Дизамещенные пиридины могут быть получены с использованием различных методов:

- 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 -помощиях пиридинового ядра и не затрагивающие α,α' -заместителей. Эти методы в настоящем обзоре не обсуждаются.

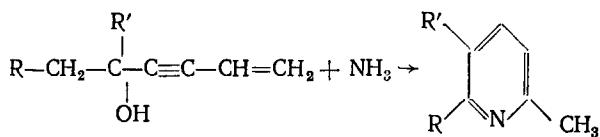
1. Синтез α,α' -дизамещенных пиридинов на основе алифатических соединений

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-диметилпиридинина (2,6-лутидина) по схеме [4]:



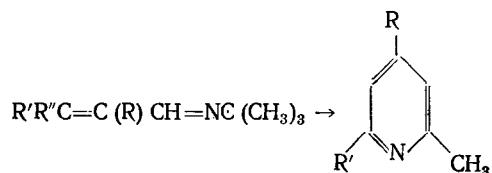
Недавно появилось сообщение [5] о синтезе α,α' -диалкилпиридинов путем взаимодействия алифатических кетонов с аммиаком в газовой фазе на платиновом катализаторе.

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

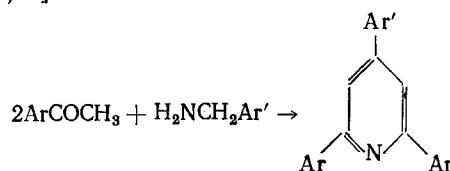


При этом в реакции с аммиаком может быть использована также смесь соответствующего кетона с винилацетиленом.

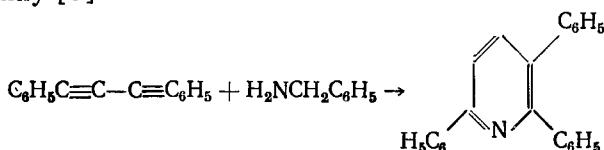
Для получения 2,6-диметил-4-этилпиридина и его аналогов применена реакция непредельных иминосоединений с солями хрома и алюминия по схеме [6]



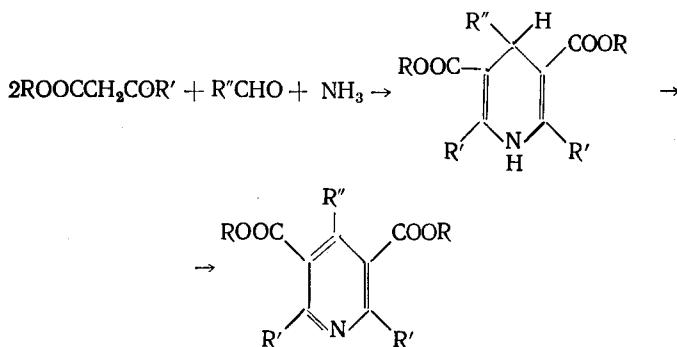
По методу Редделена 2,4,6-триарилпиридины получают путем конденсации ацетофенона с бензиламинами в присутствии следов бромистого водорода [7, 8]



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

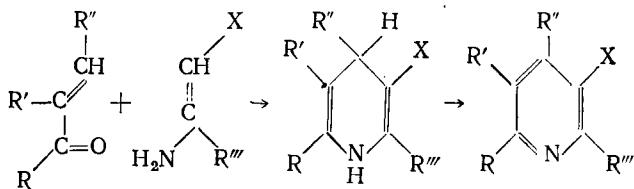


Важное практическое значение в синтезе α,α' -дизамещенных пиридинов имеет реакция Ганча [10], заключающаяся в циклокоонденсации β -кетоэфиров с альдегидами и аммиаком с последующим окислением образующихся 1,4-дигидропиридиновых производных.

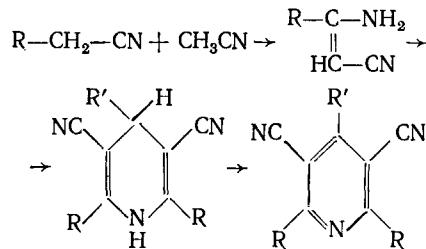


Известно большое число модификаций метода Ганча. Вместо аммиака в реакцию вводят ацетат аммония, формамид, уротропин, реже — первичные амины. В качестве карбонильных компонентов наряду с ацетоуксусными эфирами используют эфиры циануксусной и малоновой кислот или их различные производные: енолацетали, 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 -хлорвинилкетонов [12] и т. д. В качестве второго компонента в этих реакциях часто используют и другой возможный промежуточный продукт синтеза по Ганчу — β -аминоакротоновый эфир или вещества аналогичного строения: енаминоакетоны, енаминонитрилы и т. п. [10, 11]:

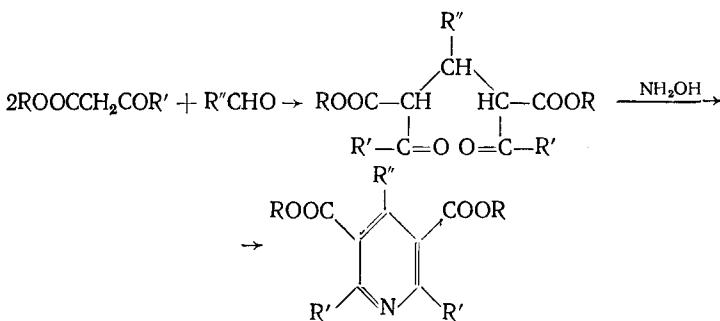


Одним из вариантов синтеза по Ганчу является реакция Майера — Мора [13] — циклоконденсация альдегидов или кетонов с енаминонитрилами, получаемыми путем взаимодействия различных нитрилов с ацетонитрилом в присутствии сильных оснований.



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

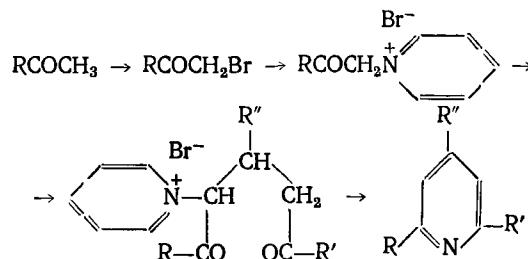
Видоизменением первоначального синтеза по Ганчу является выделение промежуточного продукта конденсации ацетоуксусного эфира с альдегидом — производного 1,5-дикетона — и обработка его гидроксиламином [253]:



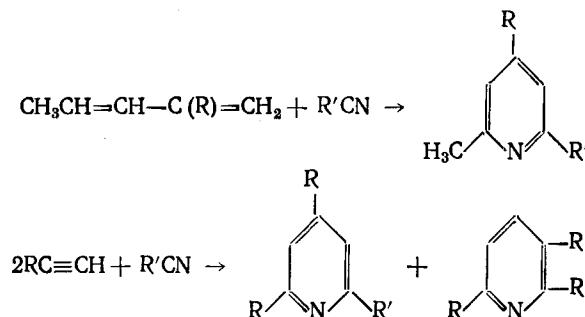
Описана и прямая циклизация 1,5-дикетонов, их оксимов или иминов [1, 11, 16].

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

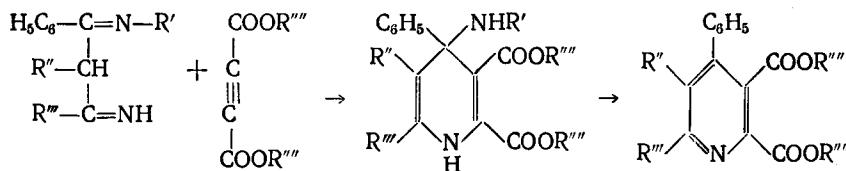
1,5-дикарбонильные соединения.



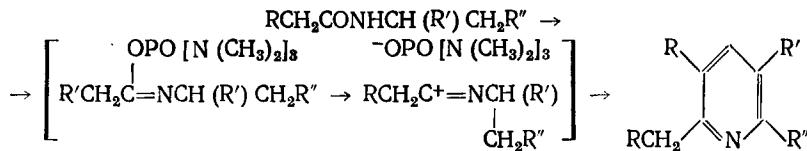
Некоторые α,α' -дизамещенные пиридины получены также реакцией нитрилов с диенами [19] или ацетиленами [20]



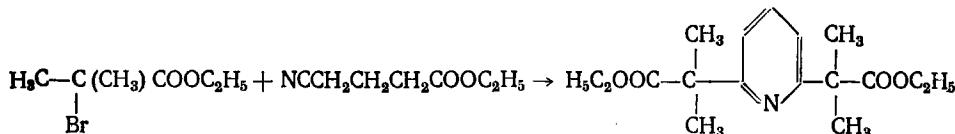
или 1,3-дииминов с ацетилендикарбоновыми эфирами [21]



циклизацией вторичных карбоксамидов путем осторожного нагревания в гексаметаполе [22]

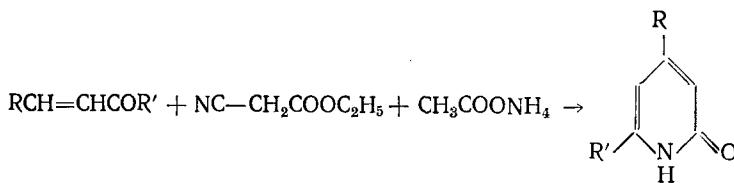


или конденсацией в условиях реакции Реформатского α -бромэфиров с γ -эфиронитрилами [23].

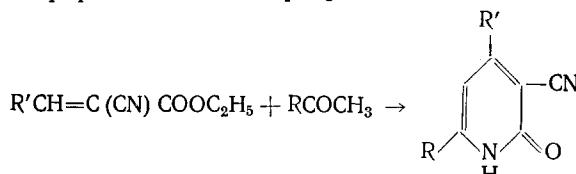


Непосредственно из реакции Ганча вытекает метод синтеза 6-замещенных пиридинов-2, основанный на конденсации производных малонового эфира или нитрила с енаминами [24—28], а также циануксусного

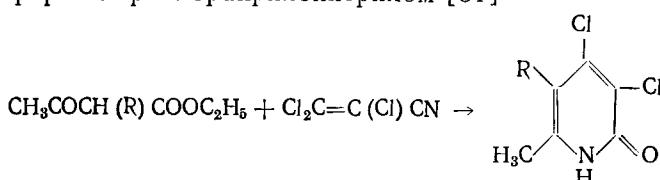
эфира с α,β -непредельными кетонами и ацетатом аммония [29]



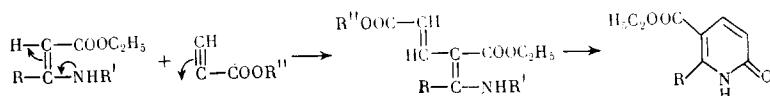
цианакриловых эфиров с кетонами [30]



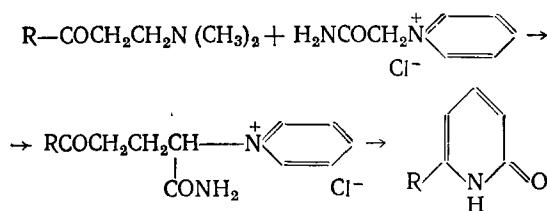
или β -кетоэфиров с трихлоракрилонитрилом [31]



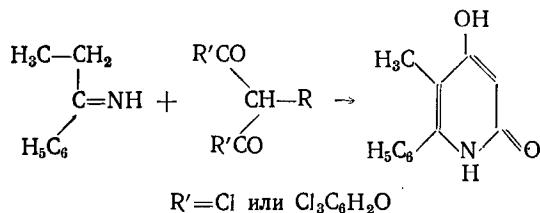
При взаимодействии енаминоэфиров с эфирами пропиоловой кислоты легко образуются диенамины, способные также циклизоваться в 6-замещенные пиридоны-2 [32]:



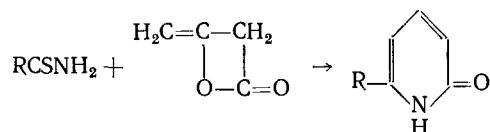
К 6-замещенным пиридонам-2 приводят и конденсации α,β -непредельных кетонов или соответствующих продуктов реакции Манниха с N-(карбамидометил)-пиридиниевыми солями [33]



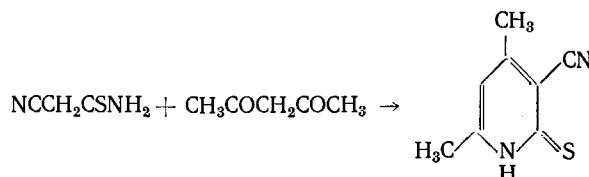
а также взаимодействие пропиофенонимина с монозамещенными малонилхлоридами [34] или малоновыми эфирами [35].



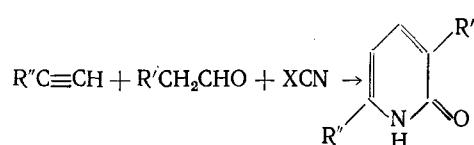
Другой путь синтеза 6-замещенных пиридинов-2, содержащих дополнительную оксигруппу в положении 4, заключается в конденсации тиоамидов с дикетоном [36]:



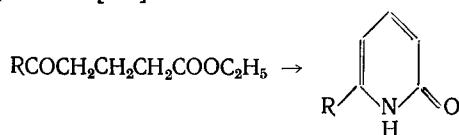
При циклоконденсации циантиоацетамида с ацетилацетоном получен 3-циан-4,6-диметилпиридинтион-2



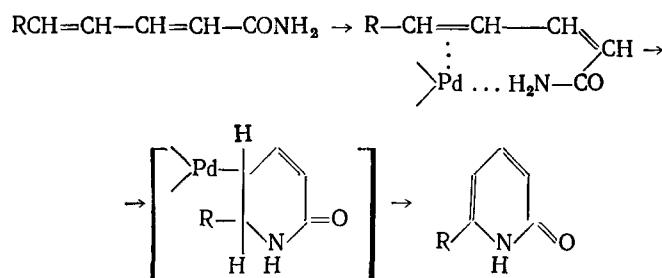
а при конденсации ацетиленовых соединений с альдегидами и нитрилами — 3,6-дизамещенные пиридоны-2 [37]:



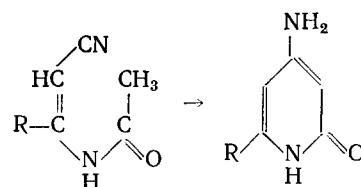
По аналогии с описанной выше циклизацией 1,5-дикетонов, взаимодействие 5-оксоалканкарбоновых кислот или их производных (амидов, нитрилов и т. д.) с аммиаком или первичными аминами также приводит к образованию 2,6-дизамещенных пиридинов — в данном случае 6-замещенных пиридонов-2 [11]:



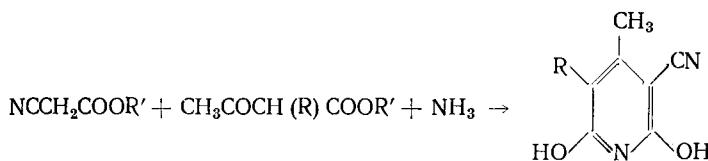
Особое место занимают методы синтеза 6-замещенных пиридонов-2 путем циклизации 2,4-пентадиенамидов с хлоропалладатом лития в ацетонитриле в присутствии триэтиламина [38]



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

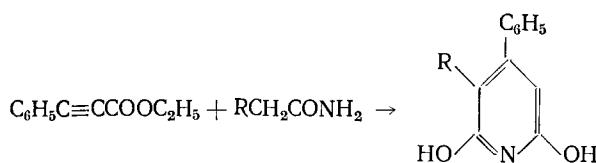


Наиболее общим и широко применяемым методом синтеза α,α' -диоксипиридинов является реакция Гуареши — Торпа [11, 39, 40], в основе которой лежит циклопонденсация циануксусного и α -алкилацетоуксусного эфиров с аммиаком.

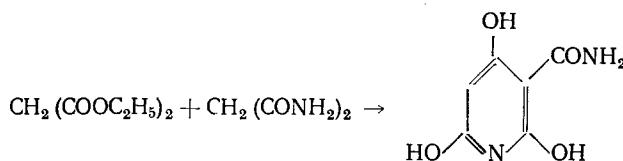


Вместо сложных эфиров в этой реакции нередко используют соответствующие амиды. Алкильный заместитель R может содержать различные функциональные группы и кратные связи. Циклопонденсацию проводят обычно в воде при комнатной температуре. Однако описаны также реакции без растворителя или в неводных средах [39]. Вместо ацетоуксусного эфира или амида использовали α,β -ненасыщенные карбонильные соединения [11]. Циклопонденсация 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 эфиrom.

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

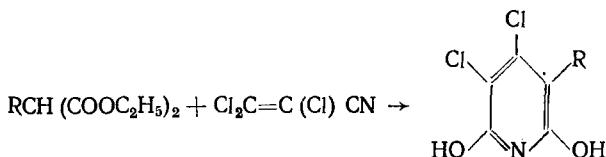


малонового эфира с малондиамидом в присутствии этилата натрия — к 2,4,6-триокси-3-карбоксамидопиридину [43]

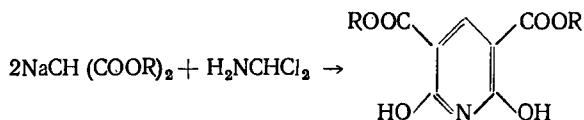


замещенного малонового эфира с трихлоракрилонитрилом под действием трет-бутилата калия — к 3-замещенным 2,6-диокси-4,5-дихлорпири-

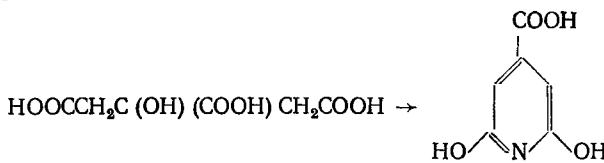
динам [44].



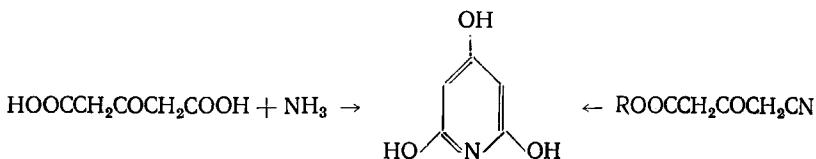
Вариантом синтеза по Ганчу является реакция Гаттермана — Скита — получение 2,6-диоксипиридинов путем циклоконденсации натрий-малонового эфира с дихлорметиламином [254].



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-диоксизоникотиновой (цитразиновой) кислоту с превращением последней в изоникотиновую кислоту (метод нашел промышленное применение) [45]

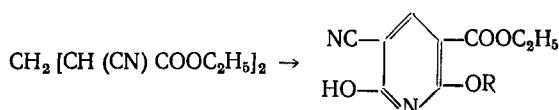


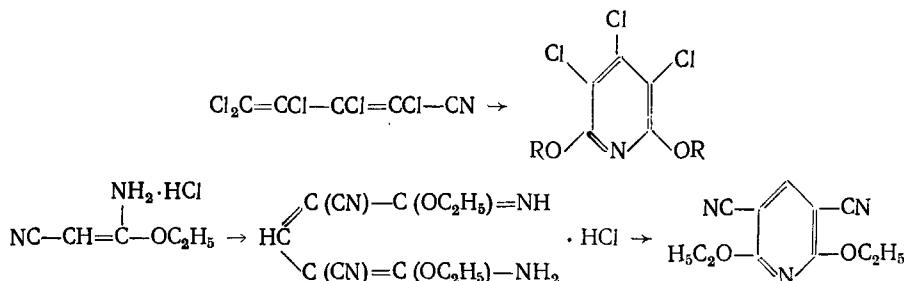
а также циклизация с амиаком β -кетоглутаровой (ацетондикарбоновой) кислоты, ее эфиров или мононитрила [11]:



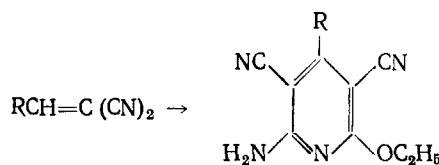
В качестве азотсодержащих компонентов в этих реакциях применяют также арилизотиоцианаты или арилизоцианаты [46].

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



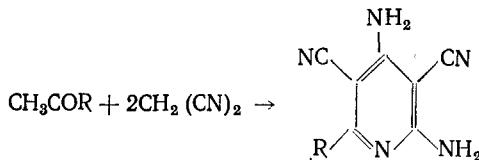


Наиболее общим методом синтеза 2-алкокси-6-аминопиридинов, основанным на замыкании пиридинового цикла, является конденсация замещенных метиленмалондинитрилов с алкоголятами щелочных металлов [49—52].

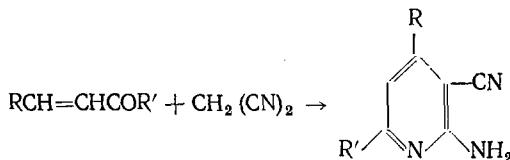


Для этих же целей используются реакции ацетоуксусного или малнового эфиров с метиленамидиинами, метиленимидарами и 5-аминопиразолонами [53], циклизация ацетондикарбонового эфира с аммиаком [54] и конденсация ацетиленовых соединений с цианамидом [20].

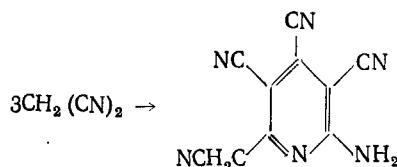
В последние годы для синтеза 6-замещенных 2-аминопиридинов широко применяют динитрил малоновой кислоты [55], который при конденсации с метилкетонами в присутствии избытка ацетата аммония образует 2-амино-6-алкилпиридины [56—57]:



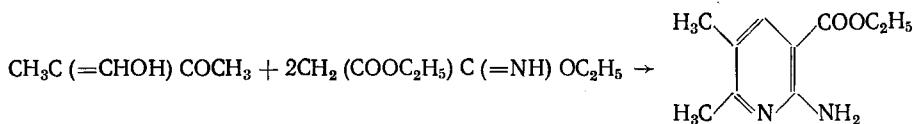
С непредельными кетонами реакция протекает несколько иначе [56], по схеме



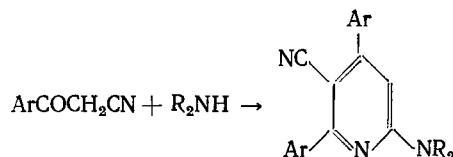
Под действием хлористого цинка динитрил малоновой кислоты подвергается тримеризации [55].



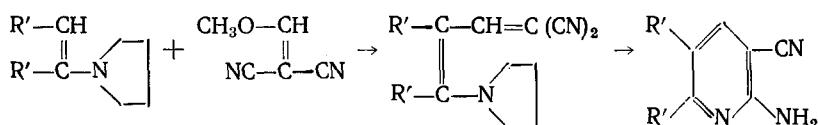
Путем конденсации α -оксиметиленметилэтоксикетона с моноиминомалоновым эфиром получен замещенный 2-амино-6-метилпиридин [58].



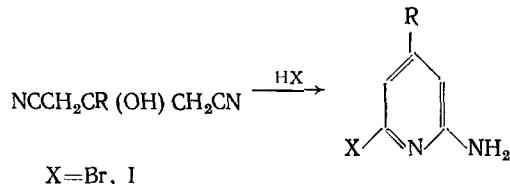
Аналогичные 6-арилпроизводные образуются при конденсации ω -цианацетофенонов с вторичными аминами [59]



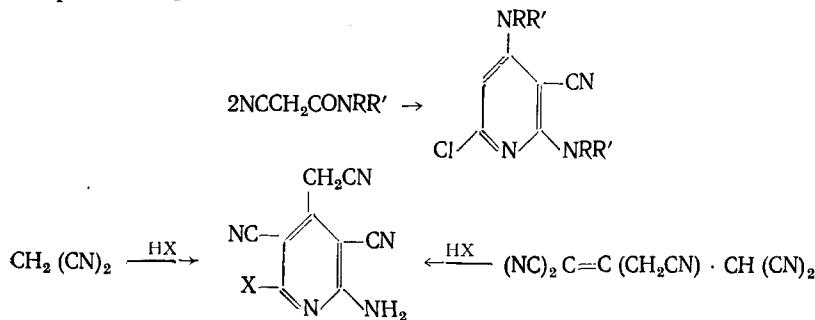
а 6-алкилпроизводные — при взаимодействии енаминов с метоксиметиленмалонодинитрилом через промежуточные диенамины [60].



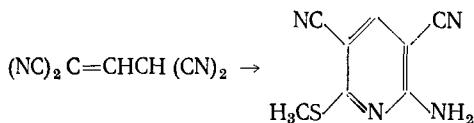
Реакции 3-оксиглутардинитрила с первичными и вторичными аминами приводят к замещенным α,α' -диаминопиридинам [61]. Использование в аналогичных процессах безводных бромистого или иодистого водорода позволяет получить с хорошими выходами 2-амино-6-галогенипиридины [62, 63].



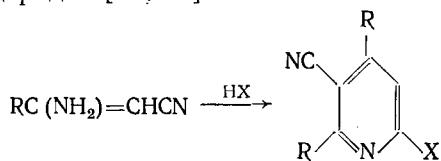
В случае несимметричных исходных продуктов возникают оба возможных 2,6-дизамещенных изомера [64]. Вместо оксипроизводного в реакции можно использовать соответствующий непредельный динитрил [65]. Замещенные 2-амино-6-хлорпиридины получены при взаимодействии цианацетилдиалкиламинов с хлоркисью фосфора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



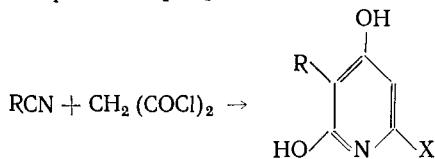
Конденсация 1,1,3,3-тетрацианопропилена с метилизотиомочевиной приводит к замещенному 2-амино-6-метилтиопиридину [68].



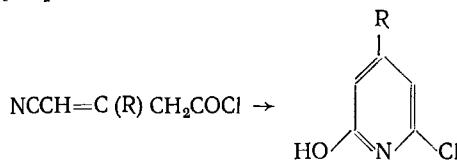
Взаимодействие енаминов с метоксиметиленмалондинитрилом и обработка промежуточных диенаминов не амиаком, а галогенводородными кислотами позволили получить 6-замещенные 2-галогенипиридины [60]. Аналогичные соединения образуются также при циклизации нитрилов или эфиров β -аминокоричной и β -аминокротоновой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



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

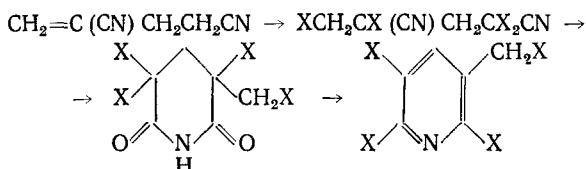


Другой путь построения соединений этого типа заключается в циклизации хлорангидридов ненасыщенных γ -цианокислот под действием галогенводородов [72].



2-Галоген-6-алкоксиридины образуются при циклизации перхлорпентандиенонитрила под действием реагента Гриньара [73].

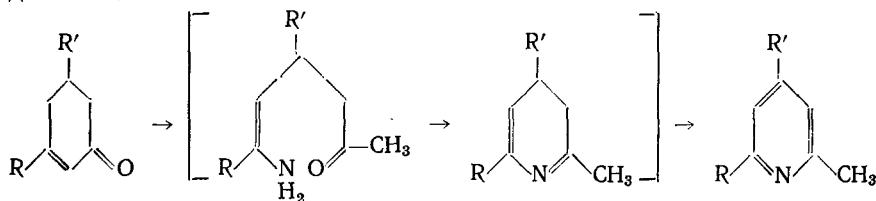
Для получения 2,6-дигалогенициклических производных использованы реакции глутаримидов и глутаримидов с фосфоргалогенидами и дальнейшая ароматизация циклических галогенпроизводных [74, 75], а также димеризация акрилонитрила, галогенирование димера, циклизация образующегося продукта и обработка замещенного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



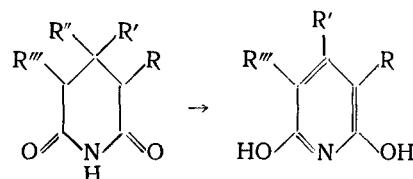
2. Получение α,α' -дизамещенных пиридинов из других циклических соединений

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

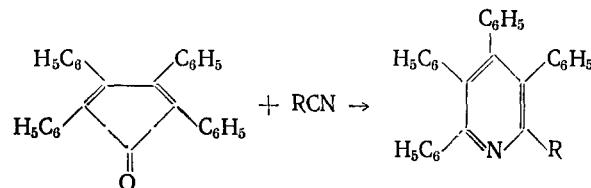
6-Замещенные 2-метилпиридины получены в [77] с невысокими выходами путем нагревания циклогексенонов с аммиаком или хлористым аммонием под давлением при 250° [77]. Предполагается, что процесс идет через промежуточное образование енаминов 1,5-дикарбонильных соединений:



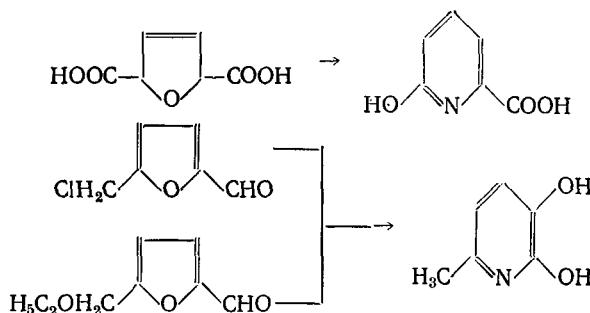
Описано получение α,α' -диоксилипидинов — производных глутаконимода — путем окисления соответствующих глутаримидов [11]



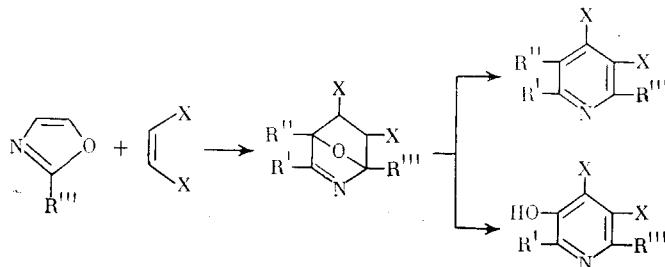
Хорошие выходы достигнуты при конденсации типа Дильса — Альдера тетрафенилцикlopентадиенона с нитрилами [78].



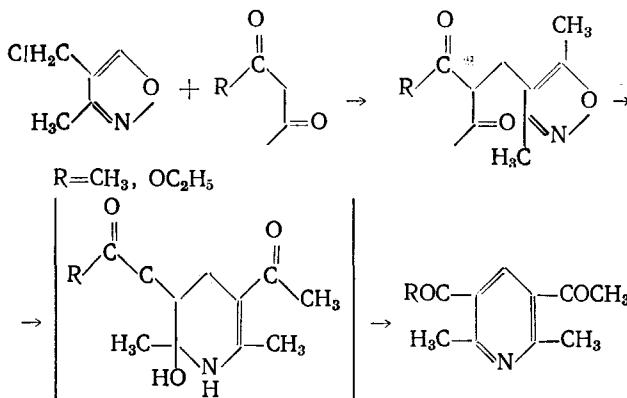
Из 2,5-дикарбокси-2,5-дигидрофурана при нагревании до 160° с водным аммиаком и бромистым аммонием получена 6-оксипирилиновая кислота [79]. 5-Хлорметил- и 5-этоксиметилфурфуролы с водным раствором хлористого аммония в тех же условиях образуют наряду с другими продуктами 2,3-диокси-6-метилпиридин, а 5-замещенные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



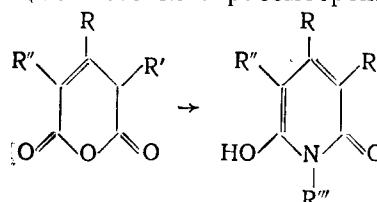
Интересным методом синтеза α,α' -дизамещенных пиридинов является открытая в конце 50-х годов азадиеновая конденсация замещенных оксазолов с диенофилами (реакция Кондратьевой) [83].



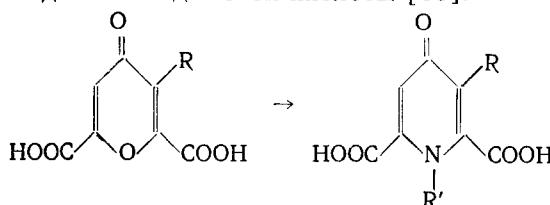
Исходя из изоксазолов, α,α' -замещенные пиридины синтезированы с использованием процессов катализического гидрирования по схеме [84, 85].



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

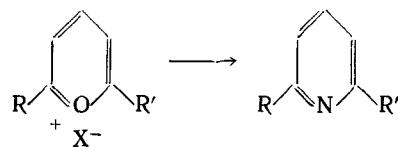


α,α' -Дизамещенные γ -пираны типа хелидоновой кислоты при обработке амиаком или аминами превращаются в α,α' -дизамещенные γ -пиридоны — производные хелидамовой кислоты [88].

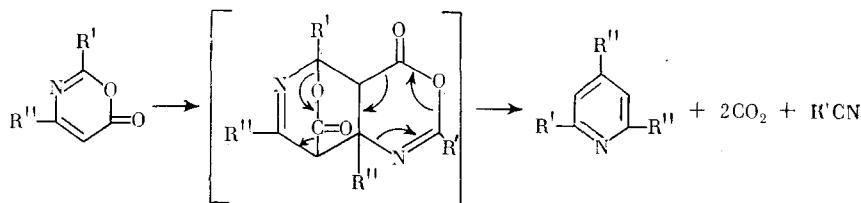


Аналогично α,α' -дигалоген- γ -пираны образуют α,α' -дигалоген- γ -пиридоны [89].

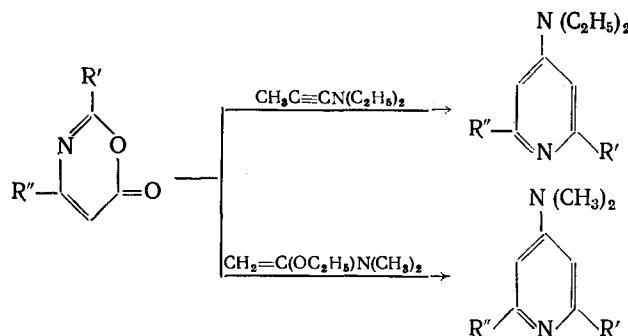
Большое число 2,6-дизамещенных пиридинов (включая 2,6-ди(*трет*-бутил)пиридины, трудно доступные для получения другим путем [90]) было синтезировано на основе взаимодействия 2,6-дизамещенных пирилиевых солей с аммиаком или аминами [91—93]



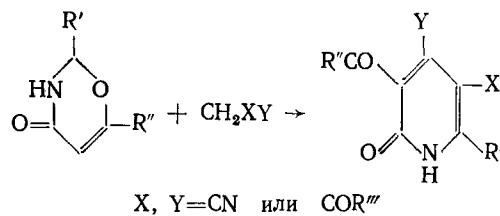
Группа методов основана на использовании в качестве исходных соединений оксазиновых и диазиновых производных. К их числу относятся пиролитическое расщепление 6-окси-6Н-1,3-оксазинов [94]



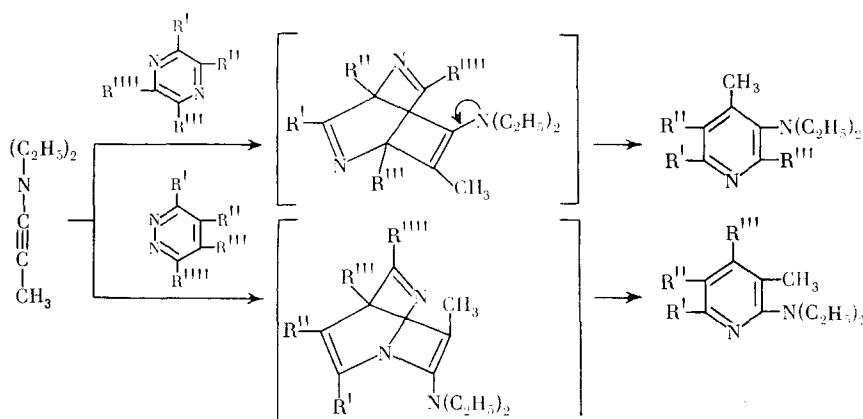
их взаимодействие с инаминами и O,N-ацеталями кетена [95]



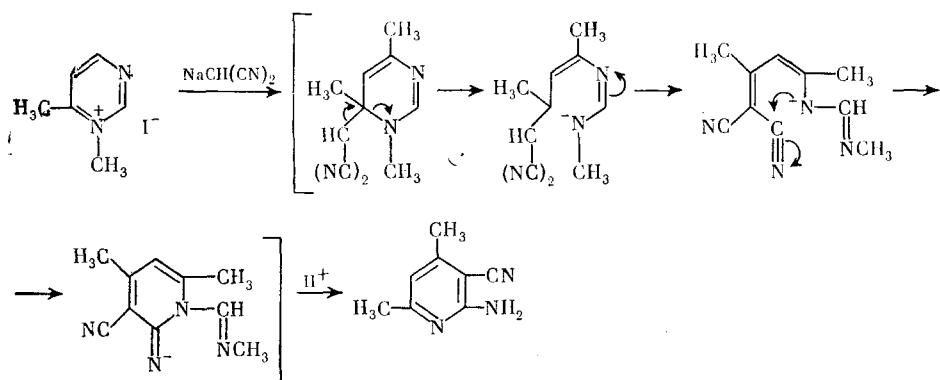
а также реакции 2-арил(алкил)-4-окси-4Н-1,3-оксазинов с β -дикарбонильными или β -цианкарбонильными соединениями [96].



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



и перегруппировки 4-замещенных пиридинов 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-диалкоксилипидинов; 2-окси-6-хлорпиридины — путем diazотирования 2-амино-6-хлор-, а также путем гидролиза 2,6-дихлор- или 2-алкокси-6-хлорпиридинов. Синтез 2,6-диалкоксилипидинов осуществляют путем взаимодействия 2,6-дигалогенипидинов с алкоголятами щелочных металлов [102] или посредством алкилирования 2,6-диоксипиридинов [103]. В более мягких условиях 2,6-дигалогенипидины с алкоголятами щелочных металлов образуют 2-галоген-6-алкоксилипидины.

Для получения 2,6-дигалогенипидинов используют реакции соответствующих 2,6-диоксипроизводных с фосфороксигалогенидами или галогенводородами, прямое галогенирование пиридиновых оснований, их N-окисей 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 хлорокисью 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-галогенипиридины синтезированы из 2,6-дигалогенипиридинов замещением одного галогена на аминогруппу и из 2-амино-6-оксипиридинов — замещением оксигруппы на галоген; 2,6-диаминопириидины получены соответствующими превращениями 2,6-дигалогенипиридинов или 2-хлор-6-алкоксилированных пиридинов, прямым аминированием пиридинов по Чичибабину [110], либо из дипиколиновой кислоты по реакциям Курциуса или Гоффмана [111].

2-Амино-6-алкоксилированные пиридины получают замещением галогена на аминогруппу в 2-галоген-6-алкоксилированных пиридинах; 2-амино-6-нитропириидины — замещением брома на аминогруппу в 2-бром-6-нитропиридинах; 2-амино-6-оксипириидины — по реакции Чичибабина из α -пиридана или гидролизом 2,6-диаминопиридинов. Интересный случай прямого аминирования 2-нитро-3-азидопиридинов с образованием производных 2-нитро-6-аминопиридинов, а из него 2,3,6-триаминопиридин описан 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-метилпириидины превращаются при нитровании в 2-нитро-3-метокси(или окси)-6-метилпириидины [114]; нитрование 2-нитро-3-оксипиридинов 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-метоксилированного [116]. Аналогично галогенирование 3-алкокси(или окси) пиридинов приводит к 2,6-дигалогенпроизводным [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-метилпиридинов — 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)пиридинов [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-дibenzoилпиридина — конденсация по Фриделю — Крафтсу дихлорангидрида дипиколиновой кислоты с бензолом [11]. 2,6-Диацилпириидины 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-дигалогенированного пиридина и цианида меди [141].

Для превращения 2,6-лутидина в 6-метилпиколиновую и дипиколиновую 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]. Дипиколиновая кислота получена также карбоксилированием пиридина [146] или пиколиновой 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 , $\text{B}(\text{CH}_3)_3$), стерические затруднения существенно возрастают. Так, например, теплоты комплексообразования с BF_3 убывают в ряду пиридин $>\alpha\text{-пиколин}>2,6\text{-лутидин}$ соответственно на 9,2 и 35,6 кДж/моль. В аналогичной реакции в $\text{B}(\text{CH}_3)_3$ 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 -пиколиновой 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-дигалогенированных пиридинов, 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 -моногалогенпроизводных [158—160], 2,6-дигалогенипиридины 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-метилпиридиновой кислоты, дипиридиновая (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 дипиридиновой 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.

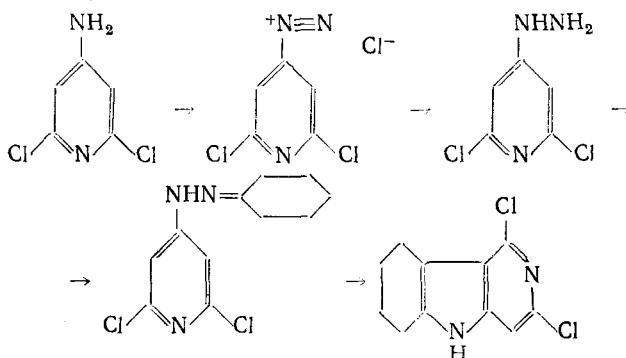
Как известно, существенные различия в реакциях пиридиновых соединений и аналогичных производных бензола связаны как с изменением в распределении электронной плотности ароматической системы за счет электроакцепторного влияния пиридинового азота, так и с участием во многих электрофильных реакциях не свободных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

Введение в пиридиновое ядро α,α' -заместителей оказывается 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 электроакцепторные или стерически затрудненные заместители, влияние гетероатома цикла в значительной степени блокируется, и соединения такого типа начинают вести себя как аналогичные производные бензола.

Пиридины сульфируются 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, мезоксалевым эфиrom, не окисляется двуокисью селена даже в очень жестких условиях [158]. Хлорангидриды 2,6-дигалогенипиридинкарбоновых 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-дихлорпириди-4)-гидразина. Термическая индолизация соответствующих (пириди-4)гидразонов в этиленгликоле, при которой не имеет места образование положительно заряженного пиридиниевого

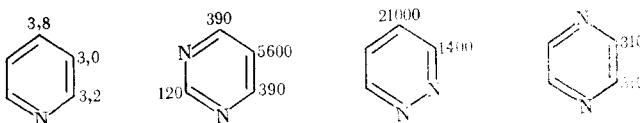
азота, напротив, проходит для 2,6-дихлорпиридиновых соединений труднее и менее однозначно, чем для аналогичных не содержащих атомы галогена веществ [165].



По-видимому, в этом случае сказывается меньшая способность α,α' -дигалогенипиридиновых 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 σ_{meta} , чем с σ_{ortho} -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 σ_{meta} -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-гетероарomaticеских 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 $164,6^\circ$).



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 Хюккелю 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

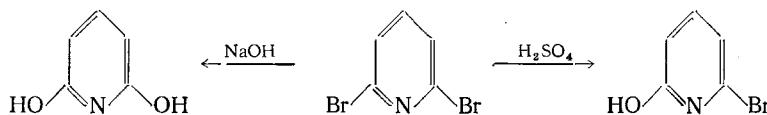
атомом нуклеофила, и отталкивания между электронными парами азота и зарождающегося карбаниона. Теоретическое рассмотрение этих факторов проводилось различными исследователями с позиций теории гетаринов [171] и теории α -эффектов [168, 172].

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.

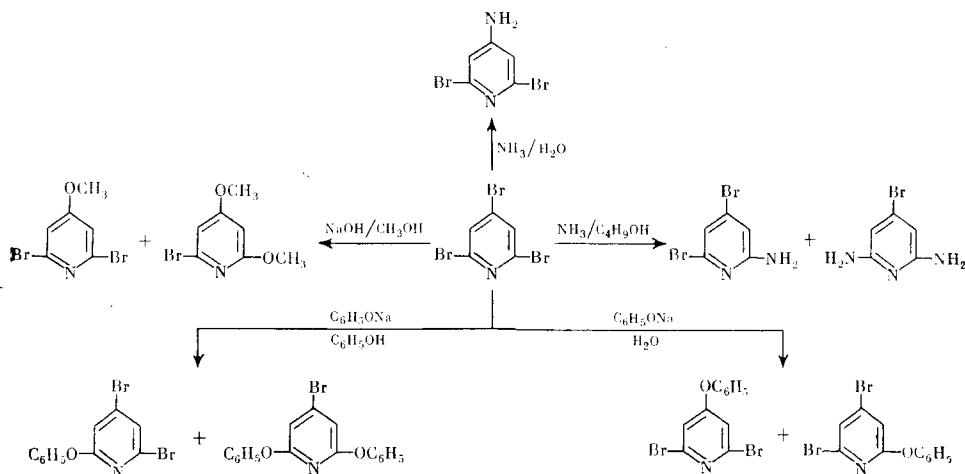
3. Сравнительная реакционная способность α, α' - и γ -заместителей в молекуле пиридина

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 пуримидиновых производных [173].

Экспериментально установлено, что 2,6-дигромпиридин 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 фенолятами 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].



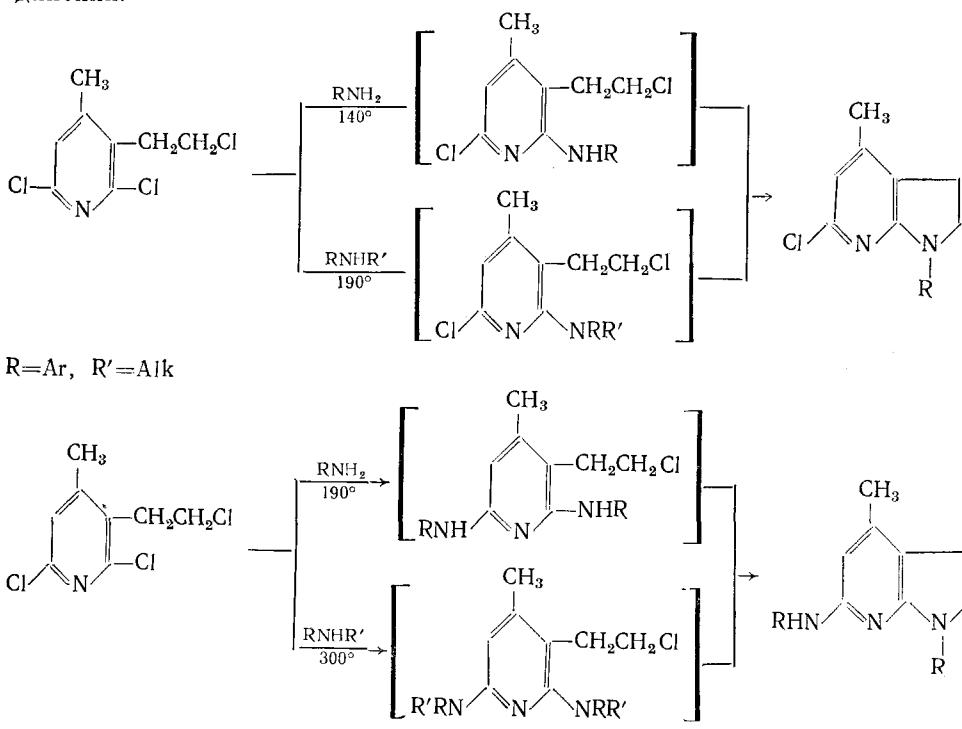
Аналогичные эффекты наблюдаются и при реакциях полигалогенипиридинов. Так, например, пентахлорпиридин в эфире с магнием и с бутиллитием реагирует по положению 4 [174]; в метилциклогексане та же реакция с бутиллитием осуществляется только по положению 2 [175—177].

Взаимодействие пентахлор- [74], пентабром- [178] и пентафтор-пиридинов [179] с рядом нуклеофильных агентов протекает избирательно по C(4). В то же время с некоторыми аминами пентахлорпиридин взаимодействует только по C(2) [180], а с некоторыми образует смесь продуктов замещения по C(2) и C(4) [181]. Недавно показано [182], что реакция пентафторпиридины 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-триаминотиазин) присоединяет только одну молекулу BF_3 , образуя аддукт состава 1:1 [187]. При гидролизе 2,6-диаминопиридина получается только 2-окси-6-аминопиридин [11].

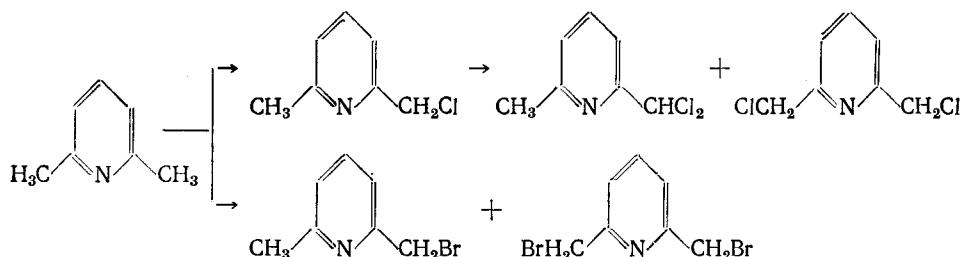
Продукты взаимодействия замещенного 2,6-дихлорпиридины (трихлорколлидина) с первичными и вторичными аминами свидетельствуют о различной реакционной способности α - и α' -атомов хлора в этом соединении.



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-дезалкилирование [188—190]. Процессы очень чувствительны к стерическим затруднениям, и с трет-бутиламином реакция вообще не идет [188]. После замещения в трихлорколлидине α - или α, α' -атомов хлора на остатки аминов легко осуществляется циклизация за счет боковой β -хлорэтильной цепочки и образуются производные 7-азаиндолина [189].

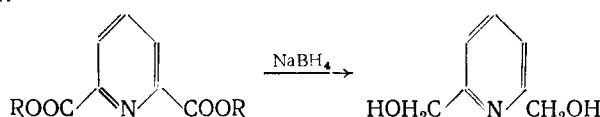
Кинетические исследования процессов окисления 2,6-лутидина перманганатом калия в водной среде показали, что процесс идет ступенчато, но уже на ранних стадиях имеет место образование продуктов всех степеней окисления: 2,6-лутидин \rightarrow 6-метилпиколиновая кислота \rightarrow дипиколиновая кислота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

При бромировании 2,6-лутидина N-бромусукцинимидом из образующейся смеси продуктов с невысокими выходами выделены монобромпроизводное и симметричное дигромпроизводное [137]. В получающемся при хлорировании 2,6-лутидина 2-хлорметил-6-метилпиридине 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].

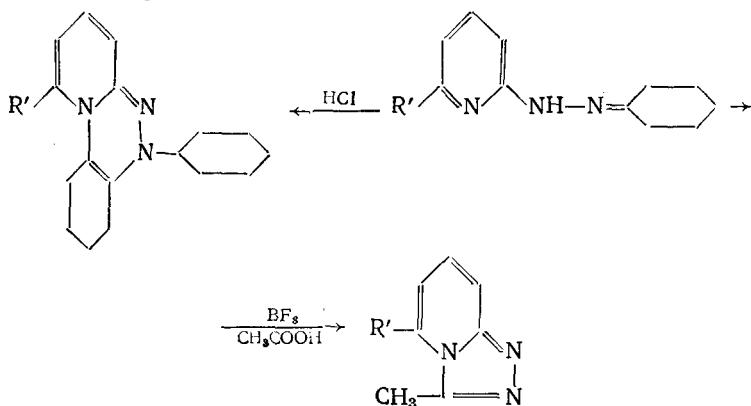


Анализ различий в реакционной способности α, α' - и γ -заместителей в пиридиновом ядре показывает, что в ряде случаев различие обусловлено возникновением промежуточных продуктов за счет участия α, α' -заместителей и пиридинового атома азота. Так, например, установлено [193], что при восстановлении изомерных дикарбалоксипиридинов 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 (дипиколиновой) 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 дипиколиновые эфиры восстанавливаются этим реагентом с высокими выходами до 2,6-ди(оксиметил)пиридинов:



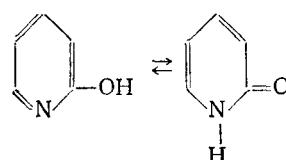
К реакциям с замыканием новых циклов, в котором участвуют α,α' -заместители и пиридиновый атом азота, относятся и процессы, в которых образующиеся циклические вещества являются конечными продуктами реакций. Так, например, при обработке 6-бром- и, особенно, 6-метилпиридинил-2-гидразонов циклогексанона 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-*e*]пиридо[2,1-*c*]-асимм-триазина и триазоло[4,3-*c*]пиридина [194—196]



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

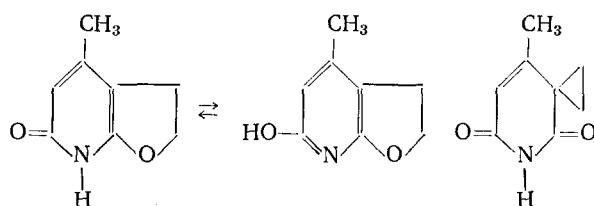
Особенности распределения электронной плотности в α,α' -дизамещенных пиридинах, характер протонирования и сольватации этих соединений оказывают существенное влияние на состояние лактам-лактимной таутомерии 6-замещенных 2-оксипиридинов.

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

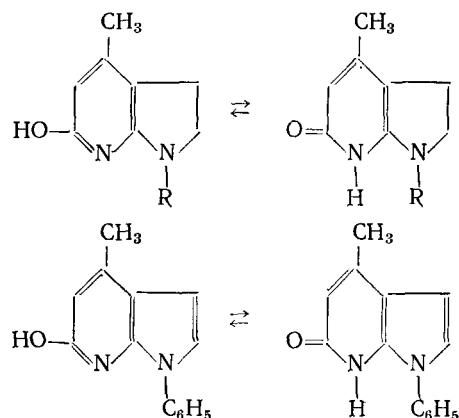


Важную роль играют, по-видимому, образование ассоциатов за счет межмолекулярных водородных связей [201—204] и сольватационные эффекты [205, 206]. Снижение концентрации вещества в неполярных растворителях и повышение температуры, даже в случае более концентрированных растворов, несколько смещает таутомерное 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 -пириданов в положении 6 на состояние прототропного лактам-лактимного таутомерного равновесия. Было опубликовано только сообщение о различиях в УФ-спектрах перхлорпиридана-2 и его N-метилпроизводного, которые свидетельствовали о различных хромоформных системах у этих соединений [219]. Кроме того, имелась вызвавшая широкую дискуссию публикация [220] о препаративном разделении оксо- и окси-таутомеров 4-метил-6-окси-2,3-дигидрофуро[2,3-*v*]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 -пиридана к аналогичным производным дигидропирироло[2,3-*v*]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 обоих 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 cm^{-1} начинает проявляться слабое поглощение лактамного карбонила при 1642 cm^{-1} . Совпадающие результаты получены и с помощью УФ-спектров с использованием для сравнения «закрепленных»

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

Изменение характера сочленения циклов — переход от 6-окси-7-азацислот 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 -пирионов преобладание оксо-формы [226]. Это позволило заключить, что определяющим в эффекте гетероатома пятичленного кольца является его быстро затухающее с расстоянием индукционное влияние.

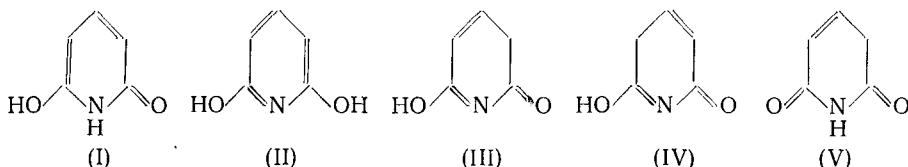
Изучение лактам-лактимных равновесий у моноциклических 6-замещенных α -пирионов показало, что в случае 6-амино- и 6-хлор-2-оксипиридинов таутомерное равновесие также существенно сдвинуто в сторону лактимов [227]. Количественный анализ показал [227], что эффект 6-аминогруппы несколько больше, если она 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 дегтергента (цетилtrimетиламмонийбромида) 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].

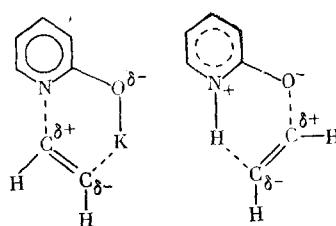
5,6-Аннелирование α -пиридона за счет конденсации с дигидрофuranовым циклом приводит к сдвигу таутомерного равновесия в сторону лактина, большему, чем у моноциклических 6-замещенных α -пиридинов; при конденсации с шестичленным тетрагидропирановым циклом, напротив, сдвиг таутомерного равновесия в сторону лактина оказывается меньшим, чем у моноциклических 6-замещенных α -пиридинов [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 -пиридинов в сторону лактамов такие тонкие влияния β - и γ -заместителей выявить не удается [197, 231, 243, 244]. Оказалось, что γ -заместители в основном действуют по эффекту сопряжения. Так, например, если введение оксигруппы в положение 6 α -пиридиновой системы смещает таутомерное равновесие в сторону лактина 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 лактина, приводит с высокими выходами к соответствующим O-метилпроизводным. Однако в случае 6-окси-7-азабензофuranов, у которых таутомерное равновесие еще больше смещено в сторону лактина, 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 лактина, 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-ваниллизированных при взаимодействии α -пиридинов 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-метоксикиридин — 1-метилкиридион-2 по теплотам и константам равновесия показало, что во всех случаях преобладающими являются лактамные формы с разностью энталпий 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 энталпий 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-метоксикиридина и 1-метилкиридиона-2 показал, что она составляет $\sim 20\%$ от ароматичности бензола [249], что соответствует вычисленным ранее [217, 250] значениям ароматичности α -киридона. К сожалению, квантовохимические расчеты по геометрической оптимизации α -киридоновой системы не дали результатов, соглашающихся 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., Кутын А. М., Коршунов М. А. Газофазный катализитический синтез пиридина и его метильных гомологов. В сб. Катализитический синтез и превращения гетероциклических соединений (Гетерогенный катализ). Рига: Зиннатне, 1976, с. 98.
3. Carboneas P. M., Williams G. L. J. Heterocycl. Chem., 1975, v. 11, p. 819.
4. Шиханов В. А., Ивановский А. П., Кутын 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. Klinsberg 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., Мартина 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. Гудричесе 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., Hayashi 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. *Belegratius 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., Фурштатова 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., Peipers F. *J. Org. Chem.*, 1962, v. 27, p. 551.
49. Alvarea-Insua A. S., Lora-Tamayo 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., Papini 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., Klapp 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. Карнейский 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., Лукъянец 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. Дорофеенко Г. Н., Кривун С. В., Дуленко В. И., Жданов Ю. А. Успехи химии, 1965, т. 34, р. 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., Ramaden 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., Pendegast 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 гетероциклических соединений, 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; С. А., 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 гетероциклических соединений, 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. Czuba 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., Столлярова 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 Сармандского 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 Т. 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 К. 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 гетероциклических соединений, 1973, с. 224.
128. Matthes 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., Симонсон 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 гетероциклических соединений, 1976, с. 233.
136. Baker W., Buggie K. M., McOmie J. F., Watkins D. A. J. Chem. Soc., 1958, р. 3594.
137. Offermann W., Vögtle F. Synthesis, 1977, р. 272.
138. Schreiber J. Chem. Listy, 1960, т. 54, л. 51.
139. Терентьев А. П., Рухадзе Е. Г., Мочалина И. Г., Родз В. В. Ж. ВХО им. Менделеева, 1961, т. 6, с. 116.
140. Lukeš R., Pergal M. Chem. Listy, 1957, т. 51, л. 68.
141. Pearce G. A., Wisowaty J. J. Heterocycl. Chem., 1973, в. 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. Słebodzinski T., Kielczewska H., Biernacki W. Przem. Chem., 1969, в. 48, р. 90.
144. Пат. ФРГ 1620174 (1972); С. А., 1972, в. 77, 48273.
145. Крейле Д. Р., Милман И. А., Эзелите Д. Я., Курминя Л. Я., Силе Д. Э., Стадутиня 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., Дзилюма Э. Е., Стадутиня 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, в. 88, р. 986.
152. Brown H. C., Mihm X. R. Ibid., 1955, в. 77, р. 1723.
153. Brown H. C., Gintis D., Domash L. Ibid., 1956, в. 78, р. 5387.
154. Laurence C., Lucon M. Canad. J. Chem., 1976, в. 54, р. 2021.
155. Hart L. S., Killen C. R., Sanders K. D. Chem. Commun., 1979, р. 24.
156. Русынова Н. Д., Коган Б. Е., Косарева М. А. Химия гетероциклических соединений, 1976, с. 1587.
157. Brown H. C., Kanner B. J. Am. Chem. Soc., 1953, в. 75, р. 3865.
158. Яхонтов Л. Н. ДАН СССР, 1957, т. 113, с. 1088.
159. Coppens G., Declerck F., Gillet C., Nasielski J. Bull. soc. chim. Belg., 1963, в. 72, р. 25.
160. Weisser K., Ruláček F., Karliček R., Sová J., Čeladník M., Palat K. Pharmazie, 1979, B, 34, S. 197.
161. Finger G. C., Starr L. D. Nature, 1961, в. 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 гетероциклических соединений, 1972, р. 1638.
166. Zuman P. Coll. Czech. Chem. Commun., 1962, в. 27, р. 630.
167. Charlton M. J. Am. Chem. Soc., 1964, в. 86, р. 2033.
168. Zolotewicz J. A., Grahe G., Smith S. L. Ibid., 1969, в. 91, р. 5501.
169. Abramovitch R. A., Singer G. M., Vinutha A. R. Chem. Commun., 1967, р. 55.
170. Fina N. J., Edwards J. O. Int. J. Chem. Kinet., 1973, в. 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 гетероциклических соединений, 1973, с. 723.
174. Михайлов И. Ф., Бархаш В. А. Ж. общ. химии, 1967, т. 37, с. 2792.
175. Cook J. D., Wakefield B. J., Clayton C. J. Chem. Commun., 1967, р. 150.
176. Cook J. D., Wakefield B. J. J. Organometal. Chem., 1968, в. 13, р. 15.
177. Cook J. D., Wakefield B. J., Heaney H., Jablonski J. M. J. Chem. Soc., C, 1968, р. 2727.
178. Мошинский С. А., Зейкань А. А. Химия гетероциклических соединений, 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., Young 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., Kobrina L. S. Fluorine Chem. Rev., 1974, в. 7, р. 115.

186. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Азимов В. А., Яхонтов Л. Н. Химия гетероциклических 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 гетероциклических 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. Hattori T., Japan Kakai, 1974, v. 74, 127977; C. S., 1976, v. 84, 121665.
192. Cassity R. P., Taylor L. T., Wofe 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. Химия гетероциклических 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. Stefanak 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. Bensaudé O., Dreyfus M., Dodin G., Dubois J. E. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 4438.
204. Bensaudé 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-Abbad 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., Tsiftsoglou A. S., Bhargava K. K., Sartorelli A. C. J. Med. Chem., 1978, v. 21, p. 874.
229. Шейнкер Ю. Н., Переслени Е. М., Резчикова 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., Pfleiderer 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. Communis, 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 гетероциклических соединений, 1972, с. 1011.
251. Berndt M., Kwiatkowski J. S., Budzinski J., Szezdzowska 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
