

УДК 547.34

# НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДА В ПИРИДИНЕ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ<sup>1</sup>

© 2023 г. А. А. Тележкин, П. А. Волков\*, К. О. Храпова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1  
\*e-mail: volkov\_p\_a@irioc.irk.ru

Поступила в редакцию 31.07.2023 г.

После доработки 06.08.2023 г.

Принята к публикации 08.08.2023 г.

В обзоре рассматриваются публикации, посвященные новой легкой функционализации пиридиноидов (пиридинов, хинолинов, изохинолинов, акридина, фенантридина) системой электронодефицитный ацетилен (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, цианоацетилены)/P-нуклеофил (фосфинхалькогениды, N-фосфонаты). Особое внимание уделено  $S_N^H$  реакции региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, инициируемой ацилацетиленами и приводящей к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов. В этих процессах ацетилены одновременно выполняют три функции: (1) активируют пиридиновое кольцо по отношению к P-нуклеофилам, (2) депротонируют связь P–H и (3) облегчают нуклеофильное присоединение P-центрированного аниона к гетероциклическому фрагменту с последующим высвобождением селективно восстановленных (до E-алкенов) ацетиленов.

**Ключевые слова:** электронодефицитные ацетилены, P-нуклеофилы, пиридины, хинолины, изохинолины, акридин, фенантридин,  $S_N^H$  реакция

**DOI:** 10.31857/S0514749223100026, **EDN:** OLUKEL

## СОДЕРЖАНИЕ

### ВВЕДЕНИЕ

#### 1. РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

##### 1.1. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЛКИЛПРОПИОЛАТОВ

##### 1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЦИЛАЦЕТИЛЕНОВ

##### 1.2.1. ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИИ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

<sup>1</sup> Статья посвящается академику РАН Б.А. Трофимову в связи с его 85-летием.

1.2.2. ИНТЕРНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

1.2.3. 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИННИТРИЛ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

1.3. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИНОВ Н-ФОСФОНАТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

2.1. АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С (ИЗО)ХИНОЛИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

2.2. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ МЕЖДУ ХИНОЛИНАМИ ИЛИ ИЗОХИНОЛИНАМИ, Р-НУКЛЕОФИЛАМИ И АЦЕТИЛЕНКАРБОКСИЛАТАМИ

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ БЕЗ УЧАСТИЯ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

4.  $S_N^H$  ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АКРИДИНОВ И ФЕНАНТРИДИНОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

#### ВВЕДЕНИЕ

Фосфорилированные гетероциклические соединения вызывают все больший интерес как перспективные лекарственные средства или их прекурсоры [1–3], универсальные лиганды для создания биологически активных металлокомплексов [4–7] и катализаторов [8–11], а также строительные блоки для органического синтеза [12–15]. Среди них особый интерес представляют пиридины и их конденсированные производные (особенно хинолины) с фосфорсодержащими функциональными группами [1, 2, 5–14].

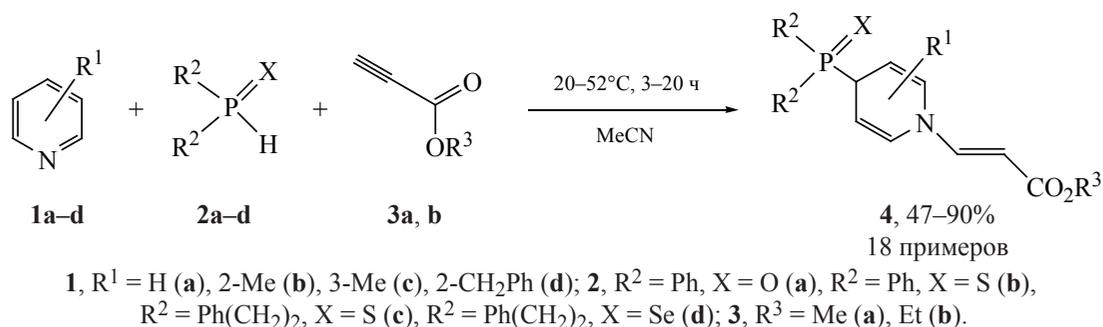
Значительные усилия направлены на синтез таких соединений, причем нуклеофильное замещение водорода в гетероароматическом кольце фосфорцентрированными нуклеофилами без использования переходных металлов ( $S_N^H$  реакция) является одним из наиболее динамично развивающихся подходов благодаря его очевидным преимуществам (экологичность, отсутствие необходимости предварительной функционализации исходных материалов и токсичных отходов). Об этом свидетельствует серия обзоров [16–24] групп Макоши [16, 22, 25–28] и Чупахина [18–21, 23, 24, 29–32], пионеров этой химии. Обычно данные процессы отвечают трем требованиям: (1) электрофильная активация ароматического кольца, (2) образование атакующего аниона под действием сильных осно-

ваний и (3) ароматизация анионных  $\sigma_H$ -аддуктов или дигидроинтермедиатов внешними окислителями. Как правило, в качестве активирующих групп используются нитрозаместители или связи N–O (N-оксидный фрагмент). В частности, это было показано фосфорилированием нитроаренов фосфин-анионами с последующим окислением анионных частиц [27, 28] или фосфорилированием солей акридиния триалкилфосфитом [32–34]. Также была успешно реализована внешняя активация хинолинов, фенантролинов и нафтиридинов серной кислотой с последующей нуклеофильной атакой диметилтриметилсилилфосфита, приводящей к двойному фосфорилированию гетероцикла [35, 36].

Недавно [37–40] было проведено нуклеофильное замещение водорода ( $S_N^H$  реакция) в неактивированных пиридинах и их конденсированных производных вторичными фосфинхалькогенидами (синтезированными из красного фосфора [41–44]) в присутствии терминальных и интернальных электронодефицитных ацетиленов. Эти реакции включают стадию *N*-винилирования/*C*-фосфорилирования пиридиноидов, на которой часто и останавливаются [45–49].

В настоящий обзор включены публикации (с 1999 г.), посвященные реакциям пиридиноидов с Р-нуклеофилами в присутствии терминальных и

Схема 1



интернальных электронодефицитных ацетиленов, которые выполняют три ключевые функции (поляризация/депротонирование/окисление).

## 1. РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

### 1.1. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЛКИЛПРОПИОЛАТОВ

Недавно были опубликованы данные об оригинальной реакции восстановительного *N*-винилирования и *C*-фосфорилирования пиридинов алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами [45–48]. Так, пиридин **1a** и его 2-метил **1b**, 3-метил **1c** и 2-бензил **1d** производные реагируют с вторичными фосфинхалькогенидами **2a–d** (оксидами, сульфидами и селенидами) и алкилпропиолатами **3a, b** в мягких условиях (20–52°C, 3–20 ч, MeCN) со стерео-, регио- и хемоселективным образованием соответствующих 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов **4** с выходом 47–90% (в основном, 70–80%) (схема 1) [45, 47].

Процесс является высоко региоселективным: соответствующие 1,2-дигидропиридины не были

обнаружены в реакционной смеси. Реакция также строго стереоселективна: образуются только *E*-изомеры 1-этенил-1,4-дигидропиридинов **4**. Относительно низкий выход соединения **4e** при проведении реакции с использованием 2-метилпиридина **1b**, дифенилфосфинсульфида **2b** и метилпропиолата **3a** объясняется побочным образованием *E*- и *Z*-изомеров аддукта **5** фосфинсульфида **2b** к тройной связи ацетилена **3a** (схема 2) [45].

Установлено, что замена дифенилфосфиноксида **2a** в этой трехкомпонентной реакции на бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **2e** изменяет направление *C*-фосфорилирования. Так, нагревание (50°C, 7–15 ч, MeCN) пиридинов **1a, b** с алкилпропиолатами **3a, b** и фосфиноксидом **2e** привело к 1-(*E*)-этенил-1,2-дигидропиридинам **6a–c** с выходом 60–81% (схема 3) [46].

4-Метилпиридин **1e** реагирует с алкилпропиолатами **3a, b** и вторичными фосфиноксидами **2a, e** (60–62°C, 3 ч, MeCN) со стереоселективным образованием 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов **7a, b** (выход 40–42%) в случае фосфиноксида **2a** или 1-(*E*)-этенил-2-халькогенофосфорил-1,2-дигидропиридинов **8a, b** (выход 77–80%) при использовании фосфиноксида **2e**. Относительно низкий выход 1,4-дигидропиридинов **7** объясняется образованием побочных

Схема 2

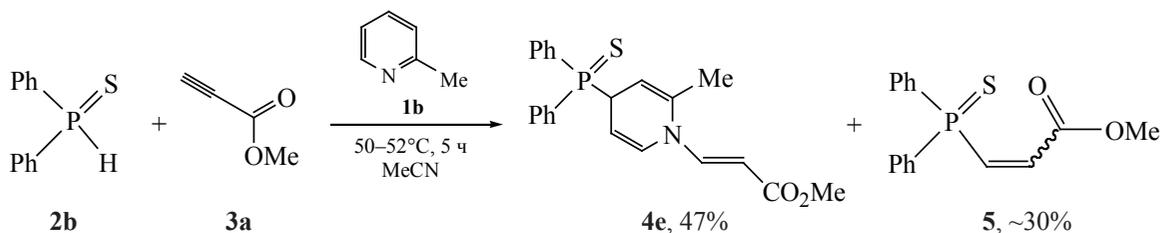


Схема 3

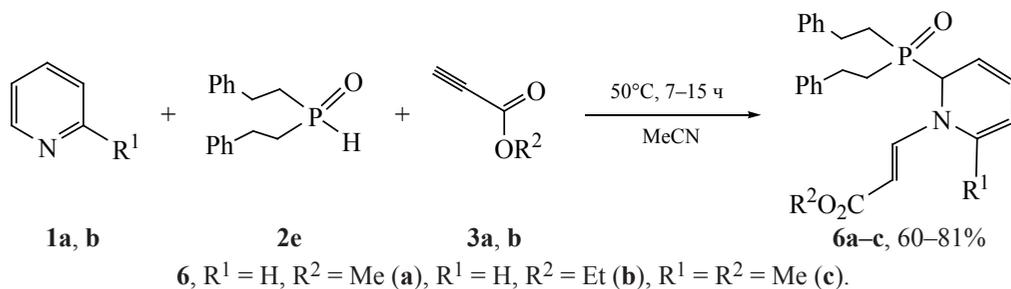
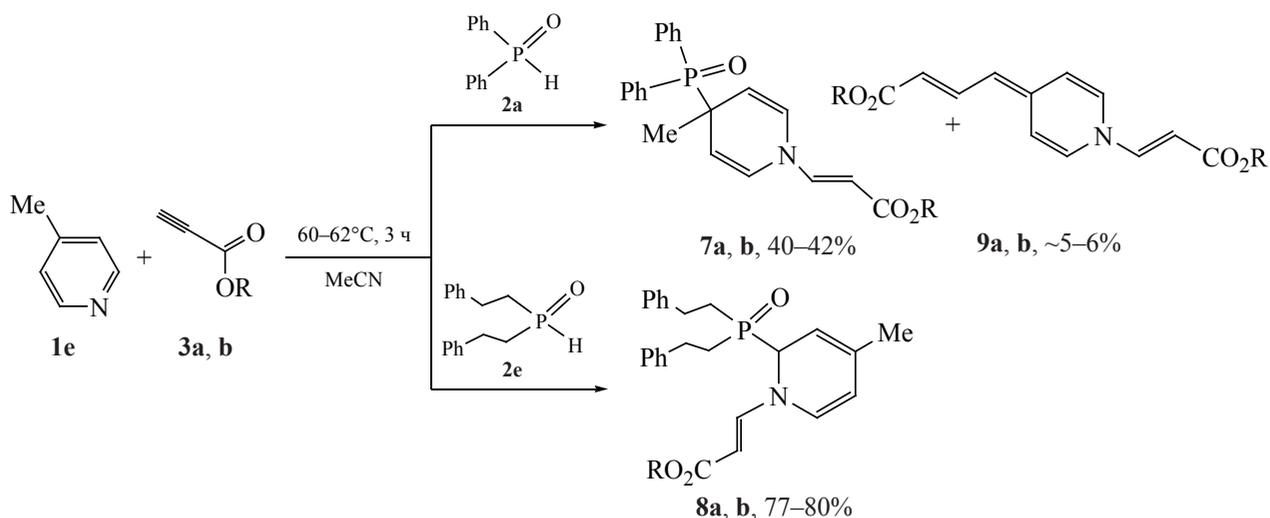


Схема 4



6, 7-9, R = Me (a), Et (b).

соединений **9a, b** – аддуктов 4-метилпиридина к алкилпропиолатам (схема 4) [48].

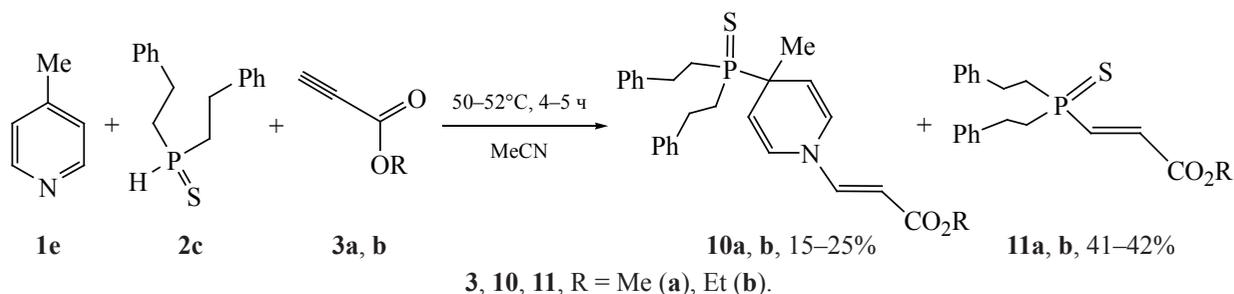
В аналогичных условиях (50–52°C, 4–5 ч, MeCN) трехкомпонентная реакция винилирования/фосфорилирования 4-метилпиридина **1e** вторичным фосфинсульфидом **2c** и пропиолатами **3a, b** сопровождается нуклеофильным моноприсоединением этого РН-соединения к тройной связи. В результате были синтезированы 1-(*E*)-этенил-4-тиофосфорил-1,4-дигидропиридины **10a, b** и ад-

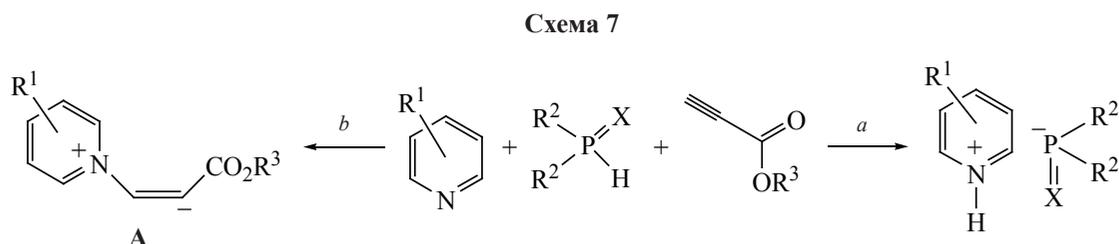
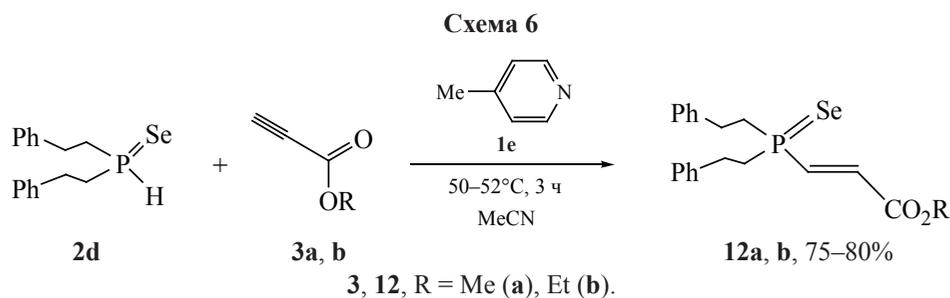
дукты **11a, b** с выходами 15–25 и 41–42% соответственно (схема 5) [47, 48].

Вторичный фосфинселенид **2d** при взаимодействии с 4-метилпиридином **1e** и ацетиленами **3a, b** оказался устойчивым к трехкомпонентной реакции: были выделены исключительно аддукты **12a, b** фосфинселенида **2d** к пропиолатам **3** с выходом 75–80% (схема 6) [47, 48].

Для обоснования образования моноаддуктов **5, 11, 12**, особенно при использовании 4-метил-

Схема 5





пиридина (схемы 5, 6), следует рассмотреть две конкурирующие исходные реакции [47]: протонирование пиридинов вторичными фосфинхалькогенидами (схема 7, а) и генерация цвиттер-ионов **A** (схема 7, b).

По-видимому, 4-метилпиридин, как более основный по сравнению с 2- и 3-метилпиридинами ( $pK_a$  6.05, 5.96, 5.68 соответственно), вместо генерации цвиттер-ионов **A** предпочтительно протонируется более кислыми (по сравнению с фосфиноксидами **2a, e** [50]) вторичными фосфинсульфидом **2c** и селенидом **2d** и, следовательно, преобладает нуклеофильное присоединение тио- и селенофосфинит-анионов к ацетиленам **3**. В данном случае основным катализатором выступает 4-метилпиридин.

На примере диэтилацетилендикарбоксилата **13a**, пиридина **1a** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **2d** показано, что интернальные ацетилены такого типа менее эффективны в трехкомпонентной реакции с пиридинами и вторичными фосфинхалькогенидами [49]. Таким образом, при эквимолярном соотношении этих реагентов (ком-

натная температура, 1 ч) *E*-изомер *N*-этенил-1,4-дигидропиридина **14** образуется с выходом 17% (схема 8). В этих условиях конкурентная двухкомпонентная реакция нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида **2d** к электронодефицитному ацетилену **13a** протекает в основном с образованием *E*-моноаддукта **15**.

Стоит добавить, что аналогичные соединениям **4, 6–8** и **10** фосфорилированные дигидропиридины часто являются структурными единицами в антигипертензивных препаратах (амлодипин, нифедипин, фелодипин) и перспективных предшественниках лекарственных средств ввиду сходства с известными антикоагулянтами [51], а также противосудорожными [52], противоопухолевыми [53], противотуберкулезными [54] и сердечно-сосудистыми [55] средствами. Обсуждаемые реакции также развивают химию цвиттер-ионных аддуктов пиридина к электронодефицитным ацетиленам – доступным реакционным блокам для синтеза производных дигидропиридина [56–63], ранее содержащих, как правило, 1,2-дигидропиридиновый фрагмент.

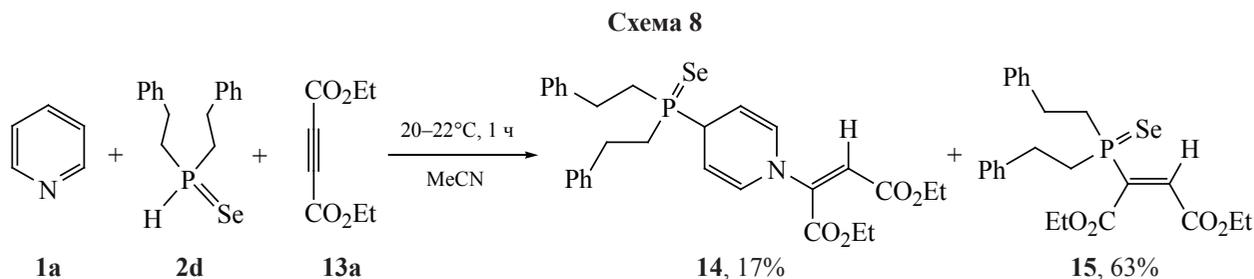
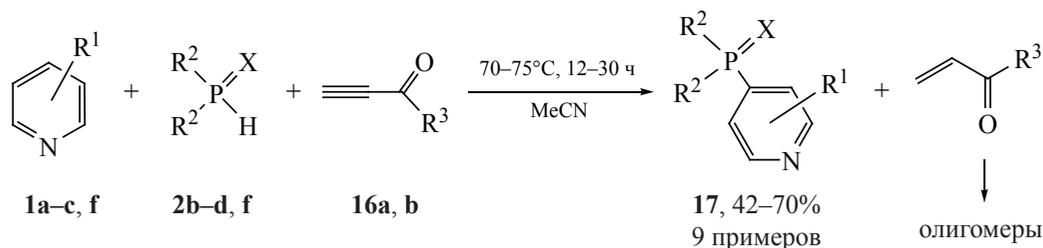


Схема 9



**1**, R<sup>1</sup> = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub> (**f**); **2**, R<sup>2</sup> = Ph, X = S (**b**), R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**c**), R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**d**), R<sup>2</sup> = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = Se (**f**); **16**, R<sup>3</sup> = Ph (**a**), 2-фурил (**b**).

## 1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ И АЦИЛАЦЕТИЛЕНОВ

На примере терминальных и интернальных ацилацетиленов показано, что электронодефицитные ацетилены выполняют три катализатороподобных функции (поляризация/депротонирование/окисление) в S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакции пиридинов с фосфинхалькогенидами [37–39].

### 1.2.1. ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИИ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Ацетилены **16** стимулируют S<sub>N</sub><sup>H</sup> кросс-сочетание пиридина **1a**, метилпиридинов **1b, c** и пиридина-*d*<sub>5</sub> **1f** с вторичными фосфинхалькогенидами **2b-d, f** (мольное соотношение 1:1:1) при 70–75°C (12–30 ч, MeCN), приводящее к 4-халькогенофосфорилпиридинам **17** с выходом до 70% (схема 9) [39].

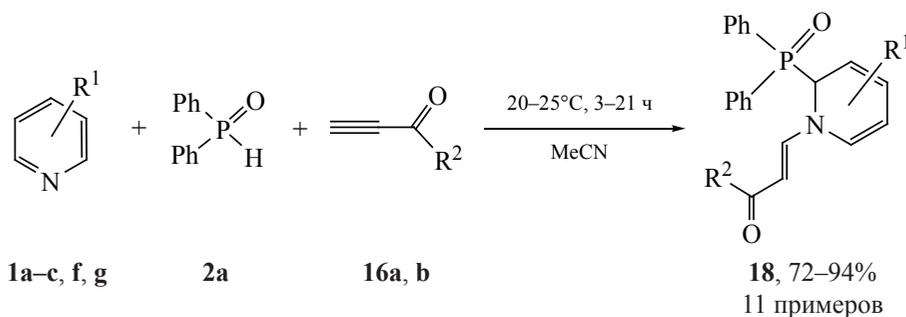
На примере дифенилфосфинооксида **2a** показано, что описанная выше реакция кросс-сочета-

ния протекает через стадию фосфорилирования/винилирования с образованием при комнатной температуре кинетических продуктов 1-ацилвинил-2-фосфорил-1,2-дигидропиридинов **18** с выходом 72–94% (схема 10) [39].

В этих реакциях стереоселективность, вероятно, является результатом стерического экранирования второго положения в *Z*-конфигурации аддуктов **18** (схема 10), тогда как в *E*-конфигурации этого не происходит.

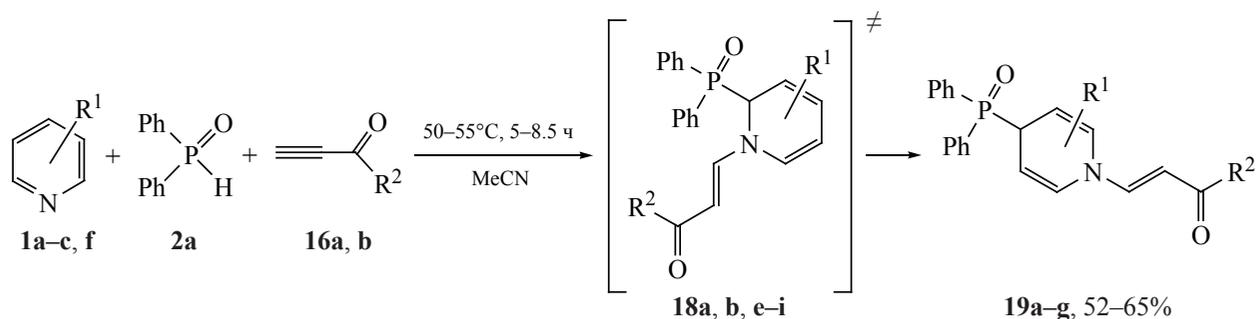
Хотя выходы дигидропиридинов **18** варьируются от хороших до отличных (72–94%), время реакции существенно различается (от 3 до 21 ч), что свидетельствует о значительном влиянии заместителей в пиридиновом кольце на скорость процесса. Действительно, для 2- и 3-метилпиридинов процесс происходил быстрее (4 и 3 ч), тогда как для 3-фторпиридина требовалось больше времени (20–21 ч). Примечательно, что реакционная способность пердеитеропиридина и недеитерированного пиридина примерно одинакова, что следует из близких выходов соответствующих продуктов (79–85%) и времени реакции (5–

Схема 10



**1**, R<sup>1</sup> = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub> (**f**), 3-F (**g**); **16**, R<sup>2</sup> = Ph (**a**), 2-фурил (**b**).

Схема 11



**19**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph (**a**), R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-фурил (**b**), R<sup>1</sup> = 2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**c**),  
 R<sup>1</sup> = 2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = 2-фурил (**d**), R<sup>1</sup> = 2-Me, R<sup>2</sup> = Ph (**e**),  
 R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = Ph (**f**), R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = 2-фурил (**g**).

5.5 ч). Следовательно, на этой стадии не происходит разрыва/образования связей C–D. Более донорные заместители у атома фосфора, как в фосфиноксиде (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)H, препятствуют фосфорилированию [39], что согласуется с меньшей РН-кислотностью этого фосфиноксида [50].

Для продуктов, полученных из метилпиридинов **1b**, **c** происходит частичный 2→4 перенос фосфорильных групп [39] с образованием смеси 2- **18** и 4-региоизомеров **19** дигидропиридинов в соотношении ≈ 3–6:1. Перегруппировка завершалась при нагревании 1,2-дигидроаддуктов **18a**, **b**, **e–i** (50–55°C, 5–8.5 ч) с образованием 1,4-дигидроаддуктов – *E*-ацилвинил-4-фосфорилпиридинов **19a–g** [39]. Эти продукты синтезированы также непосредственно из пиридинов **1a–c**, **f**, фосфи-

ноксида **2a** и ацетиленов **16a**, **b** в тех же условиях (схема 11) [39].

Фторпиридиновые производные **18j**, **k** оказались невосприимчивы к такому переносу, подвергаясь обратной ароматизации в 3-фторпиридин при более высокой температуре (70–75°C) или при обработке внешними окислителями (хлоранил и DDQ). Это объясняется [39] с точки зрения взаимодействия ионных пар, включающего разрыв связи C–P и обмен между катионом пиридиния **A** и анионом фосфиноксида (схема 12). Анионные частицы фосфиноксида мигрируют в положение 4 с образованием более термодинамически стабильного 1,4-региоизомера **19**. Ожидается, диссоциация протекает тем легче, чем более устойчивы образующиеся ионы (или ионоподобные части-

Схема 12

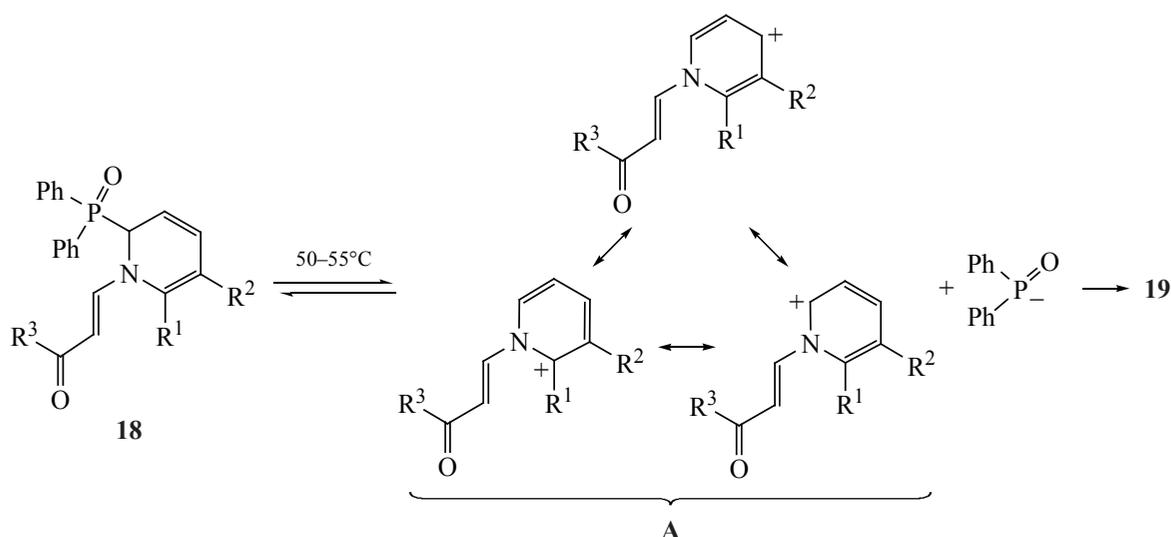
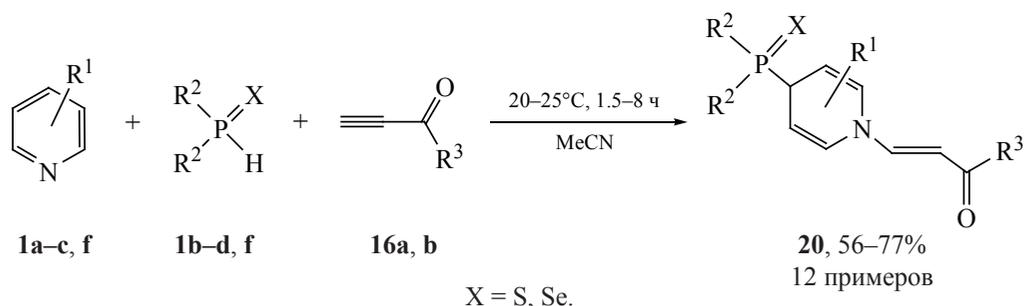


Схема 13



цы). Следовательно, наименее устойчивый катион 3-фторпиридиния (или катионоподобный интермедиат) из-за электроакцепторного действия атома фтора должен образовываться в меньшей концентрации, из-за чего фторсодержащий 1,2-диаддукт не подвергается перегруппировке.

Более высокая термодинамическая стабильность 1-*E*-бензоилвинил-4-дифенилфосфорил-1,4-дигидропиридина **19a** (на 4.0 и 3.4 ккал/моль энтальпии в растворе MeCN и газовой фазе соответственно или на 5.0 и 4.8 ккал/моль свободной энергии Гиббса в растворе MeCN и газовой фазе соответственно) по сравнению с соответствующим 1,2-дигидропиридином **18a** подтверждена квантово-химическими расчетами [B2PLYP/6-311+G\*\*//V3LYP/6-31+G\*+IEF-PCM (V3LYP/6-31+G\*)] [39].

Вторичные фосфинсульфиды **2b, c** и бис(2-фенилалкил)фосфинселениды **2d, f** реагируют с пиридинами **1** в присутствии ацилацетиленов **16** при комнатной температуре (1.5–8 ч, MeCN) с непосредственным образованием 1,4-дигидроаддуктов, 1-*E*-ацилвинил-4-тио(селено)фосфорил-1,4-дигидропиридинов **20**, с выходом 56–77% (схема 13) [39].

Данный вариант фосфорилирования, индуцируемого терминальными ацетиленами **3, 16**, по-видимому, включает генерацию промежуточного диполя **A** (схема 14) [45]. Далее реакция, вероятно, протекает через интермедиат **B**, стабилизированный за счет внутримолекулярного взаимодействия между карбанионным центром и положительно заряженным атомом азота. Перенос протона от фосфинхалькогенидов к карбанионной части цвиттер-иона **B** приводит к катиону *N*-винилпиридиния. Образующийся при этом фосфорцентрированный анион атакует положение 4 интермедиата **D** в

случае фосфинсульфидов и селенидов или положение 2 интермедиата **Г**, когда используются менее стерически загруженные фосфиноксиды, с образованием конечных продуктов **4, 7, 10, 19, 20** или **6, 8, 18** соответственно (схема 14) [39, 45–49]. Соединения **4** способны отщеплять винилкетоны (в виде олигомеров) с образованием 4-халькогенофосфорилпиридинов **17** (схема 14) [39].

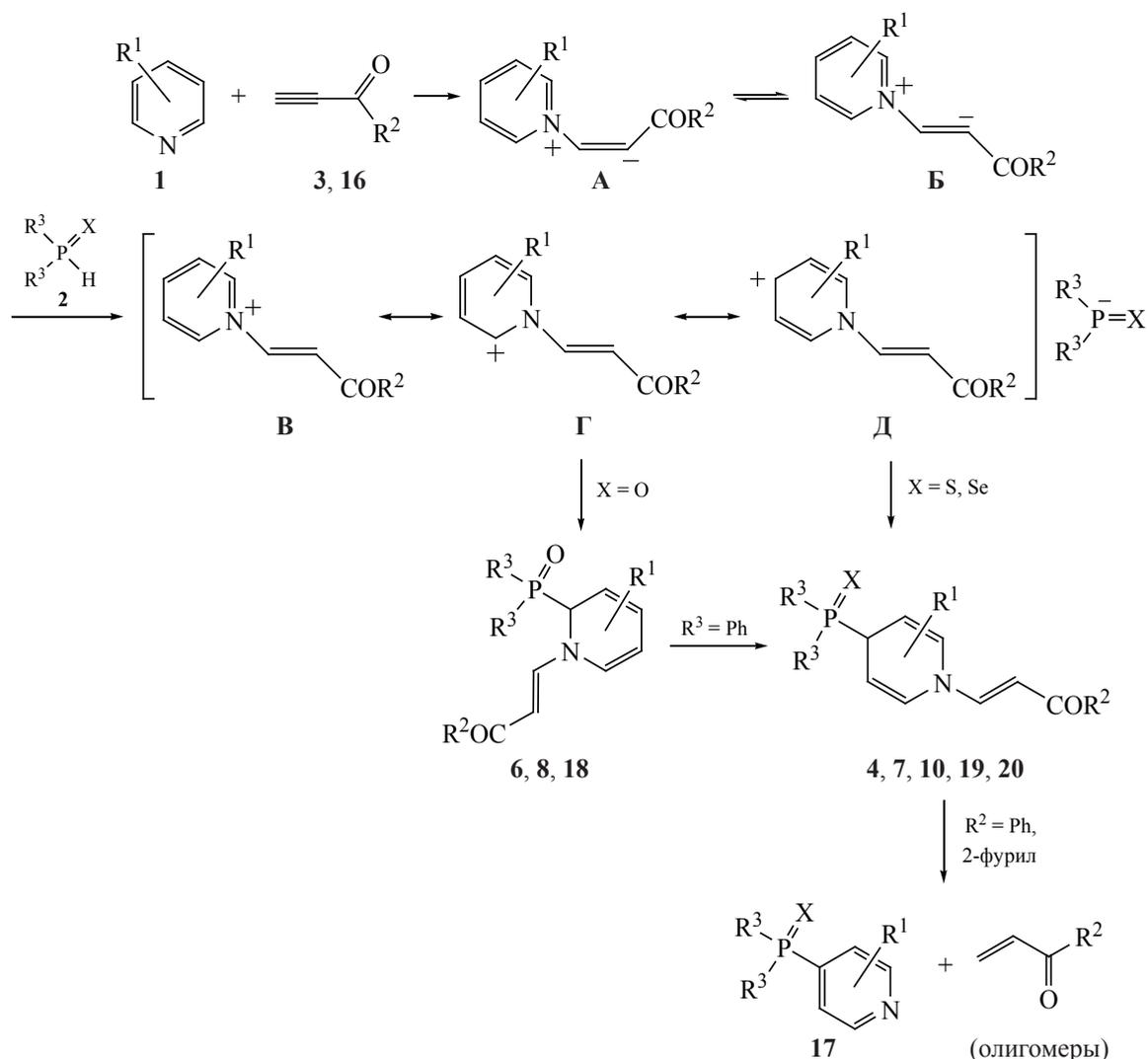
Следует отметить, что известные процессы с участием цвиттер-ионных частиц являются результатом присоединения пиридина к электрофильным ацетиленам и последующего захвата этих интермедиатов [58] электрофилами (активированная углерод–углеродная двойная или тройная связь [59], карбонильная [60] или изоцианатная группы [61], кислые СН- [62], NH- [63] или РН-[56, 57] функции) и приводят исключительно к 1,2-дигидропиридинам. Это означает, что атака *P*-центрированного аниона (схема 14) направлена на альфа-положение пиридинового кольца.

В случае пиридина **1a**, вторичных фосфинселенидов **2d, g** и терминального ацилацетилена **16a** фосфорилирования не наблюдается [39]. Вместо этого образуются моно- **21** или диаддукты **22** фосфинселенида к ацилацетилену (схема 15).

Предполагается [39], что 3-фторпиридин генерирует исходные цвиттер-ионы **A** (схема 14) в ничтожно малой концентрации, которой недостаточно для дальнейшего фосфорилирования. В целом эти результаты согласуются с описанным выше механизмом псевдоионных пар, который предполагает более быстрый перенос более стабильных халькогенофосфорильных анионов.

Вся приведенная выше информация свидетельствует о двух функциях терминальных ацетиленов в  $S_N^H$  фосфорилировании пиридинов вторичными

Схема 14



фосфинхалькогенидами: (1) реполяризация пиридинового кольца, придающая ему катионоподобный характер (схема 14), и (2) образование Р-центрированных анионов путем депротонирования соответствующих нуклеофилов (схема 14). Это

позволило получить ключевые промежуточные соединения – 2- и 4-фосфорилированные ацилвинилпиридины **18–20** (схемы 10, 11, 13). Третья функция этих электронодефицитных ацетиленов – выступать в качестве внутренних окисли-

Схема 15

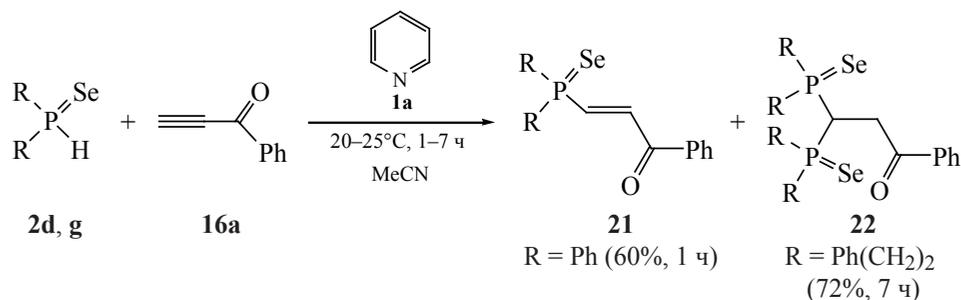
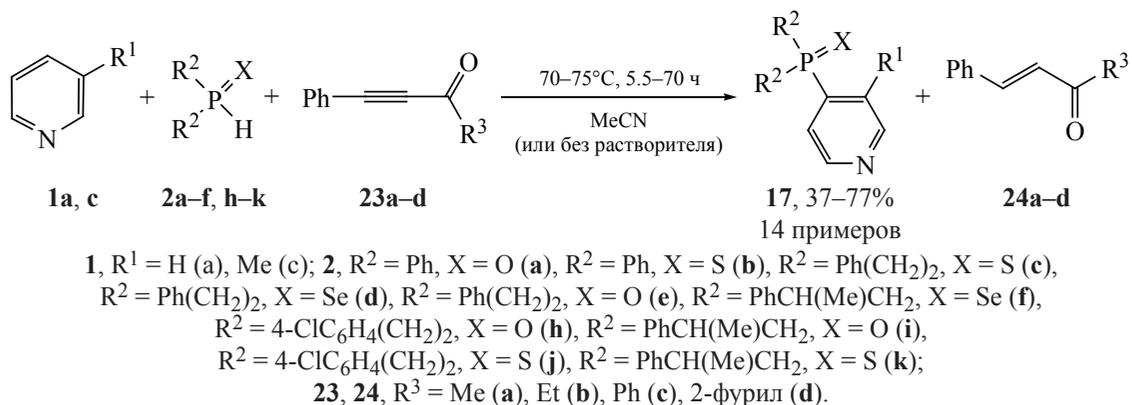


Схема 16



телей – легко проявляется при высокой температуре.

### 1.2.2. ИНТЕРНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Оригинальное кросс-сочетание между пиридинами **1a, c** и вторичными фосфинхалькогенидами **2a-f, h-k** ( $S_N^H$  реакция) также реализуется под действием ацилфенилацетиленов **23a-d** [37, 38]. Процесс протекает при нагревании (70–75°C, MeCN [37] или без растворителя [38]) с образованием 4-халькогенофосфорилпиридинов **17** с выходом до 77%, а также продуктов стереоселективного восстановления интернальных ацетиленов **23** до соответствующих функционализированных этенов **24a-d** *E*-конфигурации (схема 16).

Реакция включает обратимое образование 1,3-диполя **A** посредством нуклеофильной атаки пиридинового азота на электронодефицитную тройную связь (схема 17) [37].

Интермедиат **A** принимает протон от фосфинхалькогенидов **2** с образованием *P*-центрированного аниона, который региоселективно атакует четвертое положение пиридинового кольца с образованием дигидропиридина **B**. Его ароматизация происходит посредством стереоселективного отщепления *E*-ацилфенилэтиленов **24** от изомеризованного интермедиата **B** ↔ **B'**. Элиминирование включает перенос гидрид-аниона из положения 2 дигидропиридина на возникающий карбокатион. Движущей силой отщепления, вероятно, является более высокая термодинамическая стабильность

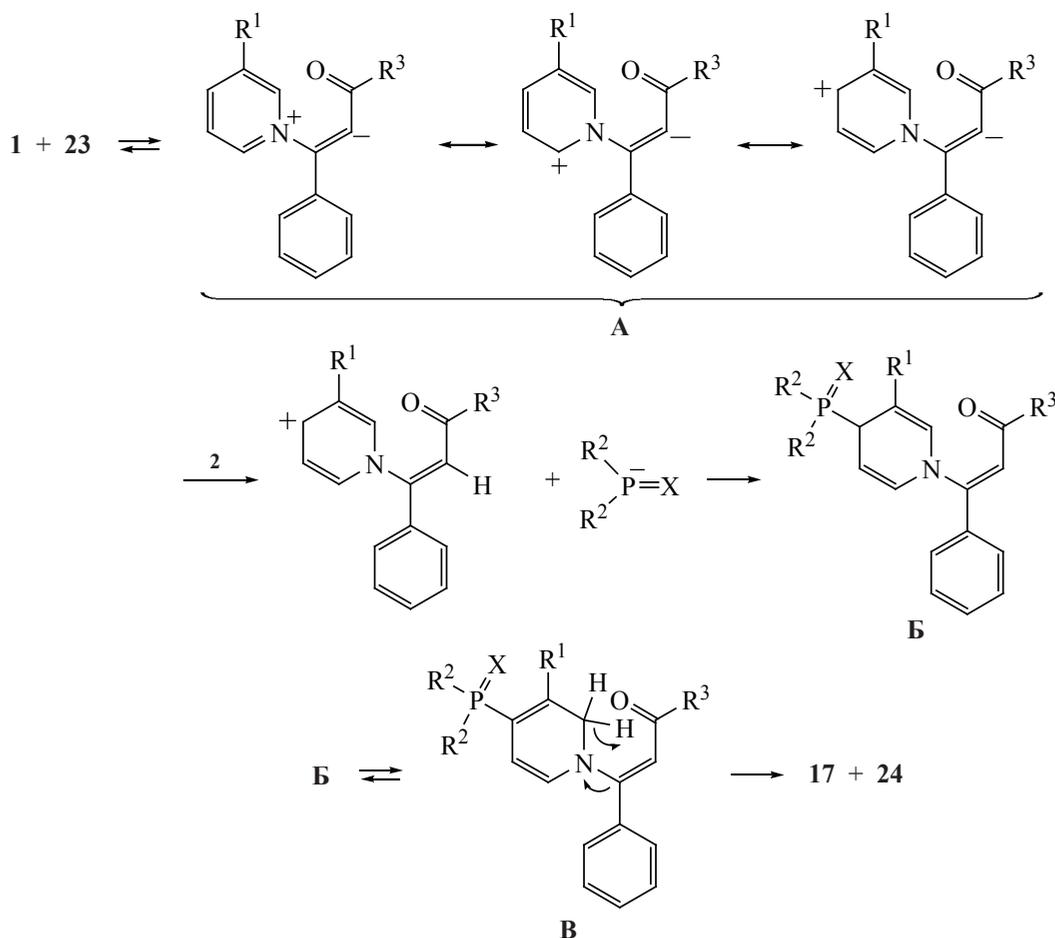
конечных продуктов (фосфорилированные пиридины **17** и сопряженные функционализированные этены **24**) по сравнению с интермедиатами **B** ↔ **B'**.

В пользу механизма свидетельствует обнаружение промежуточных дигидропиридинов **19, 20** при взаимодействии пиридинов **1** с терминальными ацилацетиленами **16** (без фенильного заместителя во втором положении) и фосфинхалькогенидами **2** (схемы 11 и 13).

Примечательно также, что с терминальными электронодефицитными ацетиленами **3, 16** реакцию удастся остановить на стадии образования кинетических *N*-винилированных/*C*<sup>2</sup>-фосфорилированных интермедиатов. Между тем, с интернальными ацетиленами **23** фосфорилирование приводит к ароматизации [37, 38]. Данный факт объясняется [37]: (1) стерическим отталкиванием между пиридиновым водородом в положении 6 и ароматическим заместителем интернального ацетилена; (2) образованием бензилподобного катионного интермедиата; (3) образованием стабильных халконов **24**. Поэтому, как показано выше, в определенных случаях на трехкомпонентную реакцию можно повлиять (остановить на кинетической стадии) с помощью терминальных электронодефицитных ацетиленов [39, 45–48].

Реакция пиридина-*d*<sub>5</sub> с фосфинсульфидом **2c** и ацетиленом **23c** позволяет получить меченый продукт кросс-сочетания 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридин-*d*<sub>4</sub> с выходом 42% (50 ч) [37]. Низкий выход и более длительное время реакции по сравнению с недеитерированным пиридином (71%, 35 ч), вероятно, связаны с кинетическим изо-

Схема 17



топным эффектом дейтерия. Примечательно, что 3-фторпиридин оказался неспособным к описанному кросс-сочетанию, очевидно, из-за его более низкой основности/нуклеофильности, связанной с электроакцепторным эффектом атома фтора.

Наблюдаемые умеренные выходы продуктов кросс-сочетания с фосфинселенидами **2d**, **f** (37–40%) по сравнению с выходами с фосфиноксидами и сульфидами (55–71%) [37] обусловлены побочным селенированием исходных ацетиленов **23** до дивинилселенидов **25** (схема 18).

Необычный перенос селена от вторичных фосфинселенидов **2d**, **f** на электродефицитную тройную связь происходит с участием следовых количеств воды и может происходить также в водной среде (70–72°C, 3 ч) [64, 65].

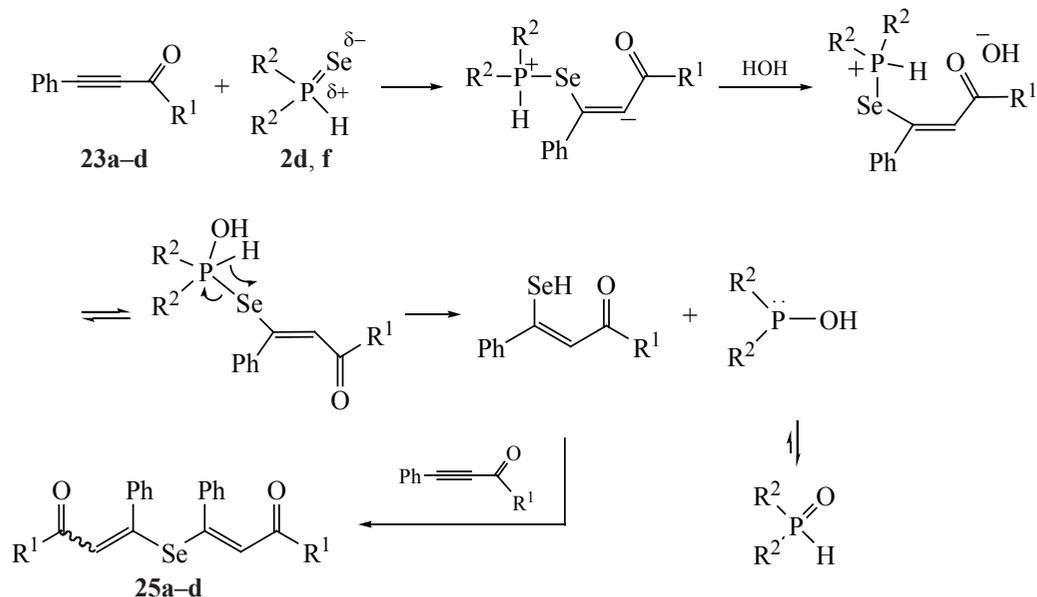
На примере 4-[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]пиридина **17i** показано, что халькогенофос-

форилпиридины могут быть восстановлены до соответствующих фосфинов **26**, востребованных лигандов для новых каталитически активных металлокомплексов (схема 19) [37].

### 1.2.3. 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИННИТРИЛ В РЕАКЦИЯХ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Другой электродефицитный интернальный ацетилен, 3-фенил-2-пропиннитрил **27**, также индуцирует фосфорилирование пиридинов (комнатная температура, MeCN, 20–72 ч) фосфиноксидами **2a**, **e** с регио- и стереоселективным образованием (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этинил-4-фосфорил-1,4-дигидропиридинов **28a**, **b**, ключевых интермедиатов  $S_N^H$  реакции, с выходами 87% и 52% [40]. Образование 1,2-дигидропиридина **29** с выходом 10% наблюдается только с фосфиноксидом **2e** (схема 20).

Схема 18



Интересно, что 1,2-дигидропиридин **29** оказался стабильным: ожидаемый 2→4-перенос [39] фосфорильного заместителя не происходит даже при более высокой температуре (70–75°C).

Кипячение (80–85°C, 96 ч) пиридина **1a**, 3-фенил-2-пропинитрила **27** и фосфиноксидов **2a, e** в ацетонитриле приводит к региоселективному S<sub>N</sub><sup>H</sup> фосфорилированию пиридина до 4-фосфорилипиридинов **17a, b** с выходом 30–35% и олигомерам 3-фенил-2-пропеннитрила (схема 21) [40].

Предполагается, что это S<sub>N</sub><sup>H</sup> фосфорилирование тоже происходит по механизму, показанному на Схеме 14, т.е. через обратимое образование цвиттер-ионов А–Б, промежуточных катионов В–Д и фосфорцентрированных анионов [45]. Последние присоединяются либо к положению 4 пиридинового кольца интермедиата Д в случае фосфиноксида **2a**, либо к положению 2 интермедиата Г в случае менее стерически загруженного фосфиноксида **2e** с образованием конечных продуктов **28a, b** и **29**.

Схема 19

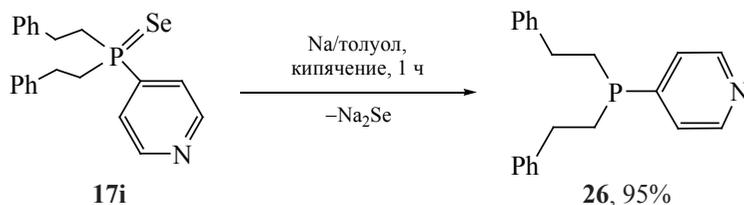


Схема 20

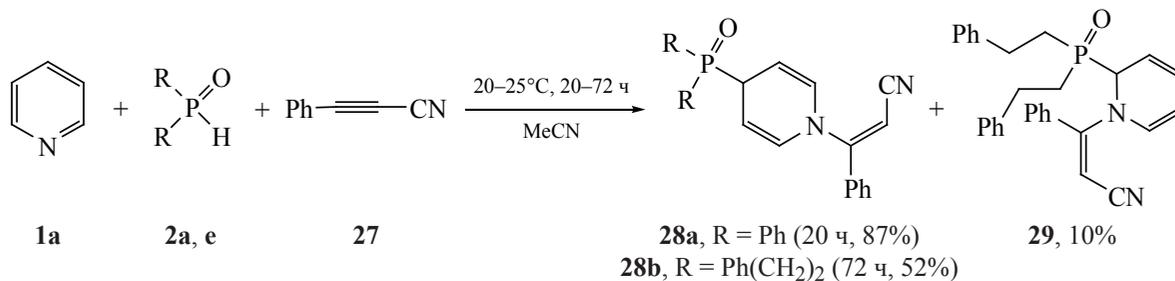


Схема 21

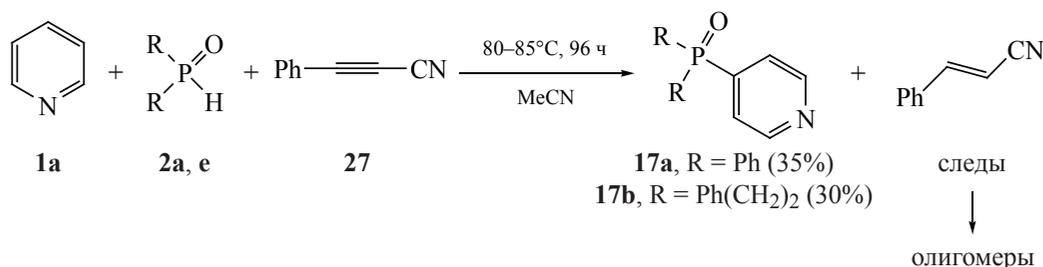
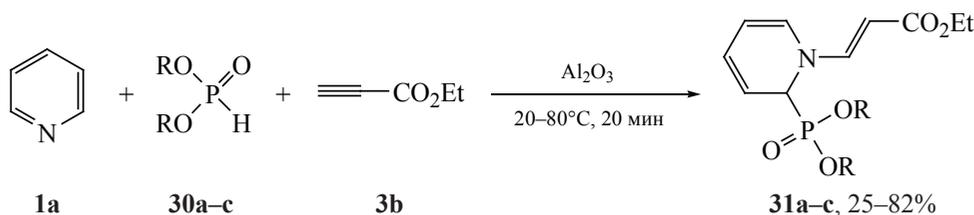


Схема 22



30, 31, R = Et (a), *i*-Pr (b), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (c).

Наконец, дигидропиридин при нагревании высвобождает фенилпропеннитрил в виде олигомеров, что приводит к S<sub>N</sub><sup>H</sup> продуктам 17.

### 1.3. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИНОВ Н-ФОСФОНАТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

Ранее [56] было показано, что взаимодействие пиридина 1a, этилпропиолата 3b и диалкил-*H*-фосфонатов 30a-c в присутствии Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в качестве катализатора приводит к образованию 1,2-дигидропиридинфосфонатов 31a-c (схема 22).

Результат реакции зависит от заместителей в пиридиновом кольце. Так, с 2,6-лутидином реакция не идет совсем, тогда как в случае 4-диметиламинопиридина 1h (DMAP) получен бис-аддукт 1,2-дигидропиридинфосфоната 31d, образующийся в результате присоединения двух этилпропионатных фрагментов к пиридиновому кольцу (схема 23) [56].

S<sub>N</sub><sup>H</sup> фосфорилирование пиридина 1a бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами 32 в присутствии алкил-

пропиолатов 3 останавливается на образовании промежуточных 1,2- и 1,4-дигидропиридинов. Так, с бис(2,2,2-трифторэтил)- или бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)-*H*-фосфонатами 32a, b трехкомпонентная реакция протекает при комнатной температуре со стерео- и региоселективным образованием (*E*)-*N*-алкоксикарбонилэтенил-1,2-дигидропиридинов 33a-c с выходом 65–75% (схема 24) [66].

1,2-Дигидропиридины 33a-c стабильны в твердом состоянии, однако в растворе CDCl<sub>3</sub> они термодинамически неустойчивы и превращаются в соответствующие 1,4-дигидропиридины 34a-c (схема 25) [66].

Реакция 2-метилпиридина 1b с алкилпропиолатами 3a, b и фосфонатами 32a, b требует нагревания (50–52°C) и сразу приводит к 1,4-дигидропиридинам 35a-d с выходом 65–80% (схема 26) [66].

Проведение процесса при комнатной температуре занимает больше времени (20 ч вместо 4–

Схема 23

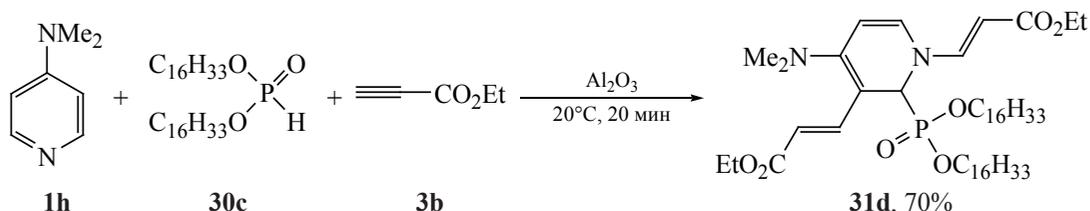


Схема 24

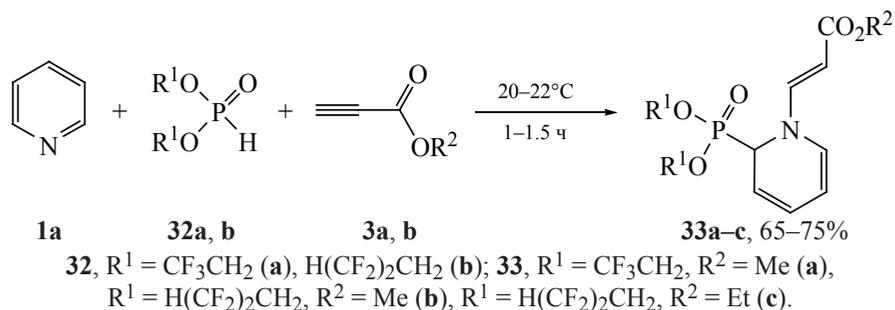
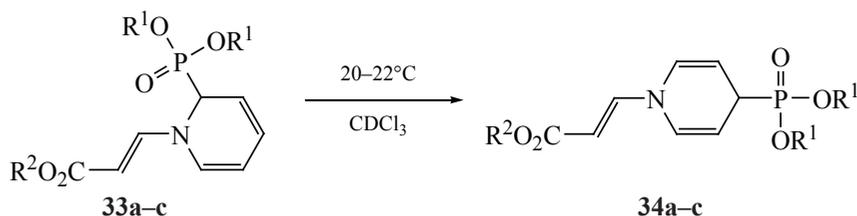


Схема 25



4.5 ч) и позволяет зафиксировать соответствующие фосфонированные 1,2-дигидропиридины в небольших концентрациях, что указывает на то, что последние являются кинетическими продуктами реакции [66].

3-Фторпиридин **1g** проявляет достаточную реакционную способность в трехкомпонентной ре-

акции с терминальными электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолатами **3a, b** или ацетиленами **16a, b**) и бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами **32a, b**. Реакция протекает в мягких условиях (20–22°C, 1–8.5 ч, без растворителя) с образованием фосфонированных 1,2-дигидропиридинов **36a–g** с хорошими выходами (схема 27) [67].

Схема 26

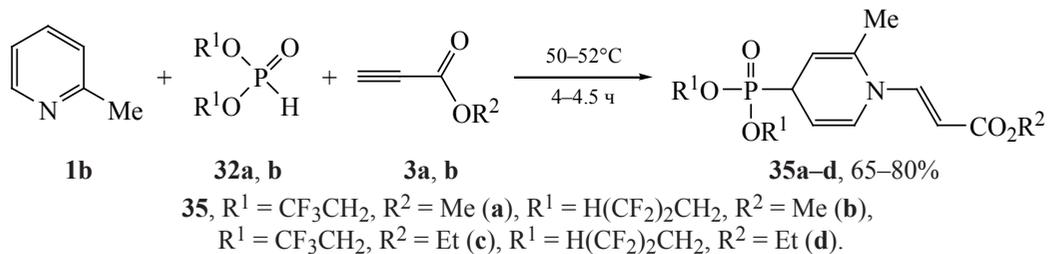
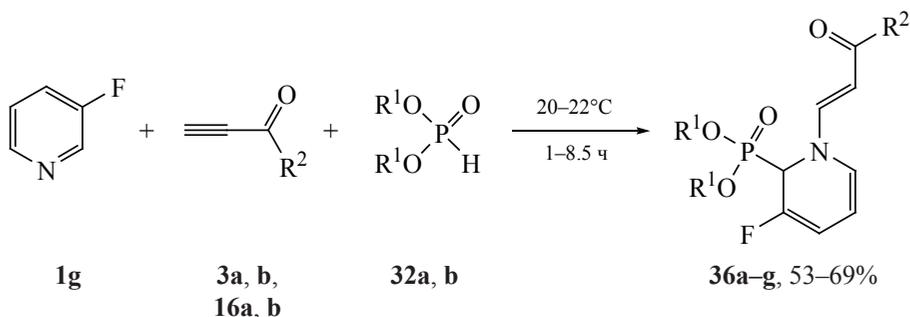


Схема 27



**36**, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**a**), R<sup>1</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (**b**), R<sup>1</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 2-фурил (**c**),  
 R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = MeO (**d**), R<sup>1</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = MeO (**e**), R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = EtO (**f**),  
 R<sup>1</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = EtO (**g**).

Схема 28

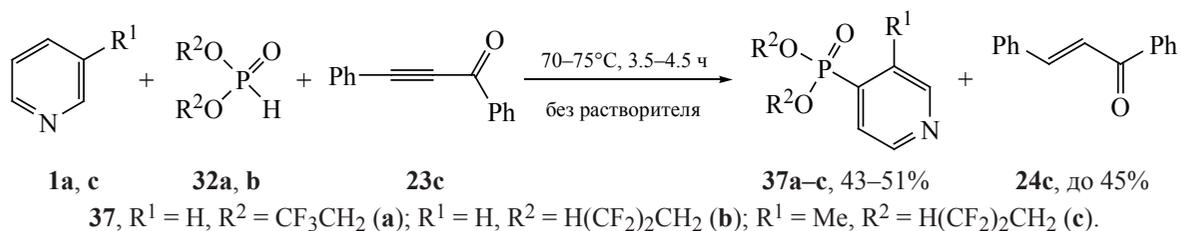
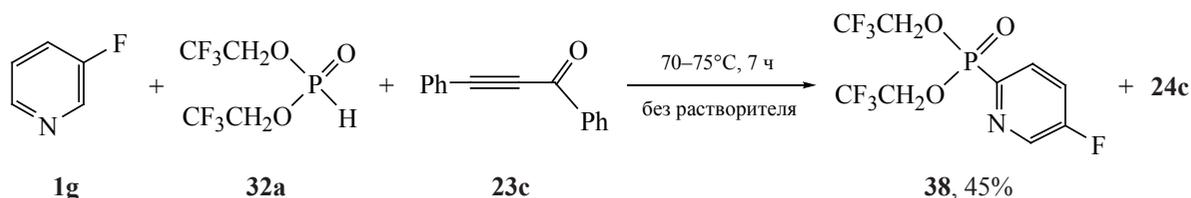


Схема 29



Интернальный ацилацетилен, бензоилфенилацетилен **23c**, промотирует  $S_N^H$  фосфонилирование пиридинов **1a, c** бис(фторалкил)-*H*-фосфонатами **32a, b** при нагревании (70–75°C, 3.5–4.5 ч) без растворителя, что позволяет региоселективно получить 4-пиридинилфосфонаты **37a–c** (выход 43–51%) [68]. Из реакционной смеси выделен также бензоилфенилэтен **24c** (результат восстановления ацетилена **23c**) с выходом до 45% (схема 28). При комнатной температуре данная реакция не реализуется.

В случае 3-фторпиридина **1g** реакция меняет свою регионаправленность. Так, кросс-сочетание между пиридином **1g** и бис(2,2,2-трифторэтил)-фосфонатом **32a** в присутствии ацетилена **23c** протекает по положению 6 пиридинового кольца с образованием бис(2,2,2-трифторэтил)(5-фтор-

пиридин-2-ил)фосфоната **38** с выходом 45% (схема 29) [68].

Наряду с целевой  $S_N^H$  реакцией зафиксировано диспропорционирование исходных бис(фторалкил)-*H*-фосфонатов **32a, b** под действием основания (в данном случае пиридина **1a**), приводящее к соответствующим трис(полифторалкил)фосфитам и солям моно(полифторалкил)фосфористой кислоты с пиридином (схема 30).

Взаимодействие пиридина **1a**, бис(2,2,2-трифторэтил)фосфоната **32a** и фенилцианоацетилена **27** (комнатная температура, 5 ч) приводит [68] к регио- и стереоселективному образованию соответствующего фосфорилированного 1,4-дигидропиридина **39** (схема 31), т.е. к кинетическому продукту типа **Б** (схема 17). Препаративный выход функционального дигидропиридина **39** составляет

Схема 30

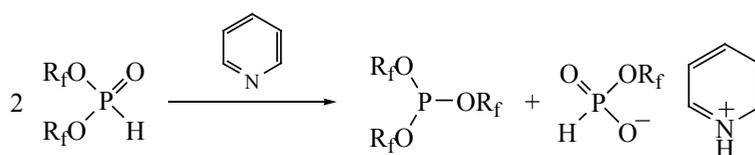
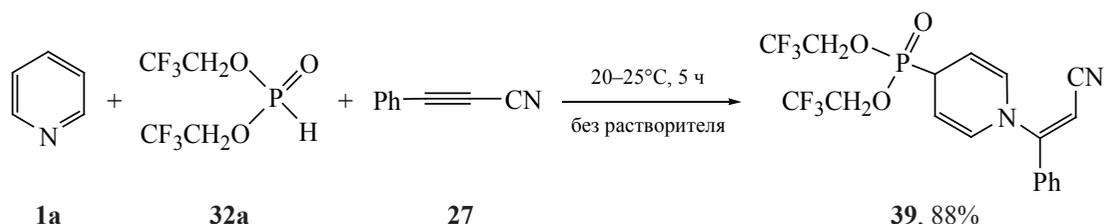


Схема 31



88%, при этом побочных продуктов диспропорционирования исходного РН-нуклеофила в реакционной смеси не зафиксировано.

1,4-Дигидропиридин **39** не подвергается ароматизации даже при длительном нагревании (80–85°C, 48 ч). Наблюдаемое кросс-сочетание (с выходом 35%) в случае пары дифенилфосфиноксид/фенилцианоацетилен (схема 21) [40], по-видимому, обусловлено повышенной населенностью 1,2-дигидротаутомера, что может быть следствием более сильного сопряжения двойной связи  $C^3=C^4$  с карбонильной группой дифенилфосфиноксидного заместителя. В случае бис(полифторалкил)фосфонатного заместителя такое сопряжение должно быть ослаблено за счет конкурентного  $p$ - $\pi$ -взаимодействия с атомами кислорода полифторалкокси-групп.

Предложенная схема  $S_N^H$  реакции (схема 14) позволяет объяснить различную регионаправленность процесса, т.е. образование 4-пиридинилфосфонатов **37** при использовании пиридинов **1a**, **c** (схема 28) и 6-пиридинилфосфоната **38** в случае 3-фторпиридина **1g** (схема 29). По-видимому, это связано с дестабилизацией положительного заряда в положении 2 или 4 промежуточного катиона пиридиния за счет электроноакцепторного эффекта атома фтора и, как следствие, снижением заселенности этих резонансных форм. Фосфорцентрированный анион атакует положение 6 карбкатиона **Г**, приводя к промежуточному 1,2-дигидропиридину и далее к соединению **38**. Кроме того, атом фтора, вероятно, также препятствует протеканию известной [39] 2→4-изомеризации промежуточного фосфорилированного 1,2-дигидропиридина в соответствующий 1,4-региоизомер. В то же время, для пиридинов **1a**, **c** данное препятствие отсутствует и процесс реализуется по ожидаемой схеме [37, 38, 40] с образованием 4-пиридинилфосфонатов **37** (схема 28).

Схемы 14 и 17 позволяют также объяснить различную реакционную способность бензоилфенилацетилена и фенилцианоацетилена в изучаемых реакциях кросс-сочетания между пиридинами и бис(полифторалкил)фосфонатами. Тройная связь фенилцианоацетилена более электрофильна, чем в бензоилфенилацетилена, что облегчает образование первичных 1,3(4)-диполярных цвиттер-

ионных интермедиатов типа **A** и приводит к увеличению их концентрации в реакционной смеси. В результате трехкомпонентная реакция легко и практически количественно реализуется уже при комнатной температуре (схема 31).

Таким образом, результаты, представленные в разделах 1.1–1.3, свидетельствуют о том, что реакции пиридинов с Р-нуклеофилами (фосфинхалькогениды, *H*-фосфонаты), инициируемые электронодефицитными ацетиленами, открывают удобный доступ к востребованным фосфорилированным пиридинам, целевым  $S_N^H$  продуктам, и (или) глубоко функционализированным дигидропиридинам, важным интермедиатам  $S_N^H$  фосфорилирования.

Все вышеизложенное позволяет обобщить представление о трех функциях электронодефицитных ацетиленов в  $S_N^H$  реакции пиридинов с Р-нуклеофилами. Они включают: (1) реполяризацию пиридинового кольца, (2) образование фосфорцентрированных анионов за счет депротонирования Р–Н связи и (3) окисление дигидропиридинового кольца.

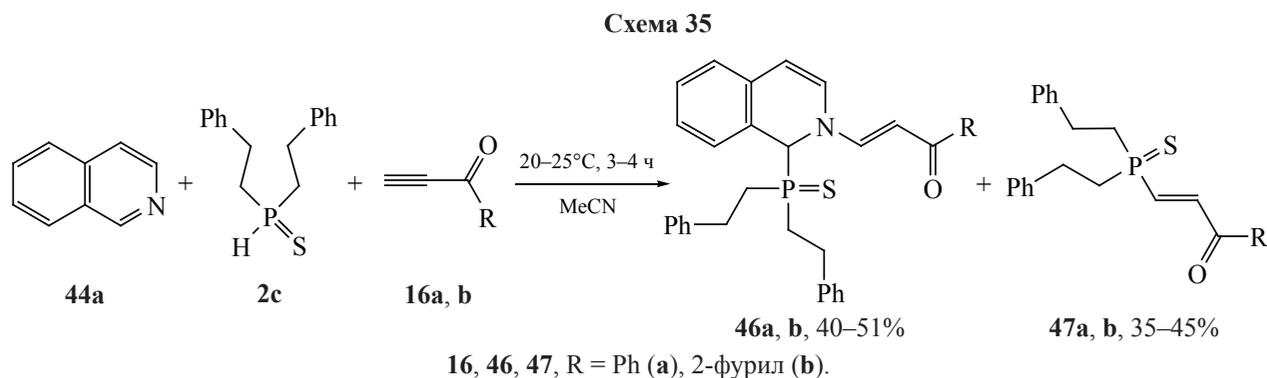
## 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ

### 2.1. АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С (ИЗО)ХИНОЛИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ

Хинолины **40a–d** реагируют с вторичными фосфиноксидами **2a**, **e**, **i** и терминальными ацилацетиленами **16a**, **b** при комнатной температуре (4.5–17 ч), образуя (*E*)-*N*-ацилвинил-2-фосфорилдигидрохинолины **41** с выходом 60–80% (схема 32) [69]. В этом случае реализуется первая стадия  $S_N^H$  фосфорилирования (восстановительное введение фосфиноксидов **2a**, **e**, **i** в гетероциклическое ядро).

В этих условиях, как ни странно, региоселективно образуются только 1,2-аддукты ацилацетиленов и фосфиноксидов к хинолинам с полной стереоселективностью по еноновому фрагменту. Все это вместе с гораздо более мягкими условиями отличает данную реакцию от аналогичной с пиридинами [39]. Таким образом, поскольку реакция останавливается на образовании дигидроин-





что подтверждает значительный вклад основности атома азота и стерического экранирования фосфорцентрированного аниона в результат реакции. Очевидно, процесс ускоряется при увеличении основности изохинолина и уменьшении стерических ограничений со стороны фосфиноксида.

Использование в этой реакции бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **2c** приводит к нарушению ее хемоселективности: наряду с ожидаемыми *N*-ацилвинил-1-фосфорилированными дигидроизохинолинами **46a, b** в заметных количествах образуются аддукты **47a, b** этого фосфинхалькогенида к ацилацетиленам (схема 35) [69].

Ключевое влияние стерического фактора на тандемное винилирование/фосфорилирование изохинолина особенно проявляется в реакции с интернальными ацетиленами **23c, d**. Даже при более высокой температуре (70–75°C) процесс идет примерно в десять раз медленнее с потерей стереоселективности. Реакционная смесь содержит 70–75% *Z*-изомера **48**, который является кинетическим продуктом реакции (схема 36).

Распространенные окислители (хлоранил или DDQ) индуцируют [69] ретроароматизацию до

изохинолинов с отщеплением фосфиноксида **2e**, который связывается хинонами. Такое же превращение наблюдается для дигидроизохинолина **48a** под действием *t*-BuOK в ТГФ. Комбинация *t*-BuOK и DDQ позволяет добиться положительного результата по завершению  $S_N^H$  реакции: в реакционной смеси наряду с исходным соединением **48a** обнаружен ожидаемый ароматический бис(2-фенилэтил)фосфорилизохинолин **49** (схема 37).

Считается [69], что фосфорилирование инициируется ацилацетиленами, образующими с хинолинами (изохинолинами) 1,3(4)-диполярный интермедиат **A**. Затем происходит перенос водорода от фосфинхалькогенидов к карбанионному центру интермедиата **A** и образующийся в результате карбокатионный интермедиат **B** присоединяет фосфорцентрированный анион в положение 2 хинолинового фрагмента с образованием конечных продуктов (схема 38).

Данный механизм согласуется с тем экспериментальным фактом, что реакция с изохинолинами протекает легче, чем с хинолинами. Более высокая основность изохинолина по сравнению с хинолином ( $pK_a$  5.46 и 4.93 соответственно) обе-

**Схема 36**

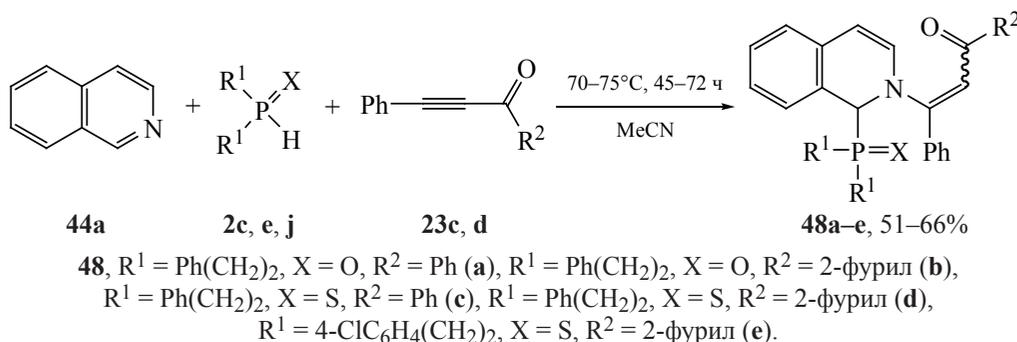
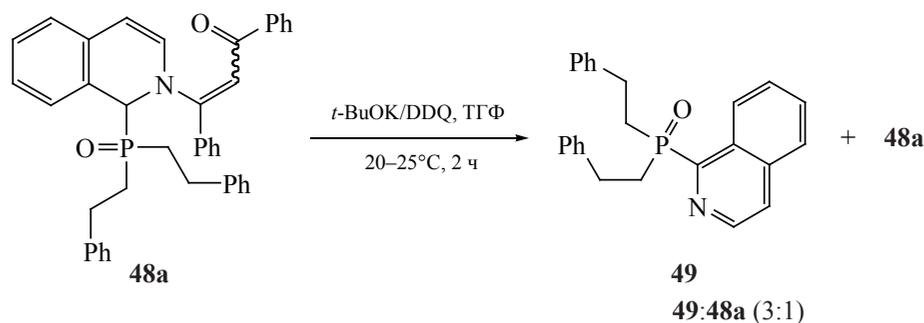


Схема 37



спечивает большую концентрацию интермедиата **A** (схема 38). Наличие электроноакцепторных заместителей в изохинолиновом кольце замедляет реакцию (схема 34). Кроме того, в случае более объемного фосфиноксида **2e** и интернальных ацилацетиленов **23c, d** реакция идет значительно хуже из-за стерических затруднений для образования интермедиатов **A** и **B**. Следовательно, образование *E*-изомеров (с терминальными ацилацетиленами) и кинетических *Z*-изомеров (в случае интернальных ацетиленов) является ожидаемым результатом стерических предпосылок. Региоселективность реакции объясняется ожидаемым наличием более сильного положительного заряда в  $\alpha$ -положении относительно атома азота при условии, что процесс контролируется зарядовым фактором [69].

Квантово-химические расчеты [69] (HF/6-311G\*\*//B3LYP/6-311G\*\*) показывают, что положения 2 как в пиридиновых, так и в хинолиновых цвиттер-ионах заряжены положительно, а положения 4 почти нейтральны. При этом локализация НСМО в четвертом положении пиридина выше, чем у хинолина, а альфа-положения имеют значительно более низкую локализацию НСМО. Отсюда следует, что фосфорилирование пиридинов, активированных ацилацетиленами, контролируется орбитальным фактором, тогда как аналогичная реакция в случае хинолинов или изохинолинов зависит от распределения заряда. Данная теоретическая оценка помогает понять различное поведение пиридинов и хинолинов (изохинолинов) при  $S_N^H$  фосфорилировании: полное замещение для первых и остановленное на стадии дигидроинтермедиатов для последних.

Схема 38

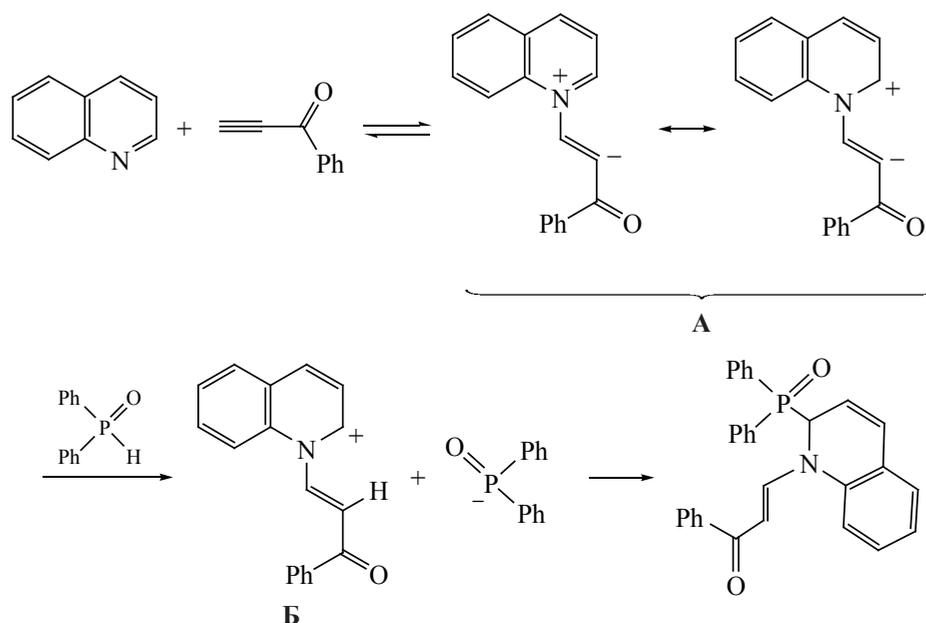
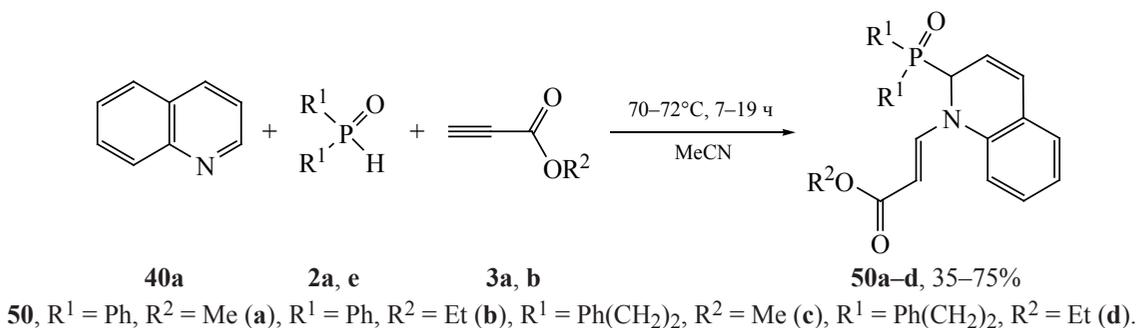


Схема 39



## 2.2. ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ МЕЖДУ ХИНОЛИНАМИ ИЛИ ИЗОХИНОЛИНАМИ, Р-НУКЛЕОФИЛАМИ И АЦЕТИЛЕНКАРБОКСИЛАТАМИ

Алкилпропиолаты **3a, b** запускают S<sub>N</sub><sup>H</sup> фосфорилирование (70–72°C, 7–19 ч) хинолина **40a** вторичными фосфиноксидами **2**, которое, как и реакция с ацилацетиленами, останавливается на стадии образования промежуточных дигидрохинолинов **50a–d** с алкилпропиолатными заместителями у атома азота (схема 39) [70].

С изохинолином реакция протекает более эффективно: 1,2-дигидроизохинолины **51a–f** образуются за 1.5–3 ч с выходом 82–93% (схема 40) [70]. В обоих случаях (схемы 39, 40) реакция является регио- и стереоселективной: получены исключи-

тельно 1,2-дигидроизомеры с *E*-конфигурацией двойной связи.

Аналогичное фосфорилирование изохинолина **44a** вторичными фосфиноксидами **2a, e** в присутствии диэтилацетилендикарбоксилата **13a** регио- и стереоселективно приводит к (*E*)-*N*-этил-1,2-дигидроизохинолинам **52a, b** (схема 41) [70].

В работе [57] сообщается о трехкомпонентной реакции между хинолином **40a**, диалкил-*H*-фосфонатами **30a, b, d** и ацетилендикарбоксилатами **13a, b**, в результате которой образуются фосфонированные 1,2-дигидрохинолины **53** (схема 42). Реакция стереоселективна: конечные продукты в основном имеют *E*-конфигурацию.

Авторы также показали [57], что изохинолин **44a** реагирует с *H*-фосфонатами **30a, b, d** и ацети-

Схема 40

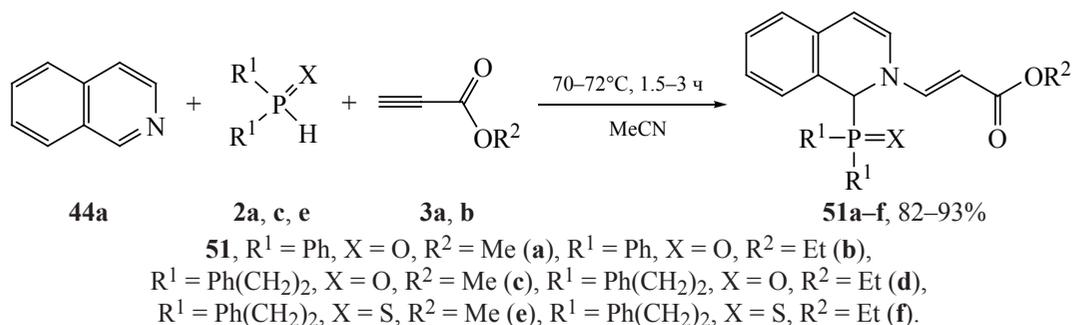


Схема 41

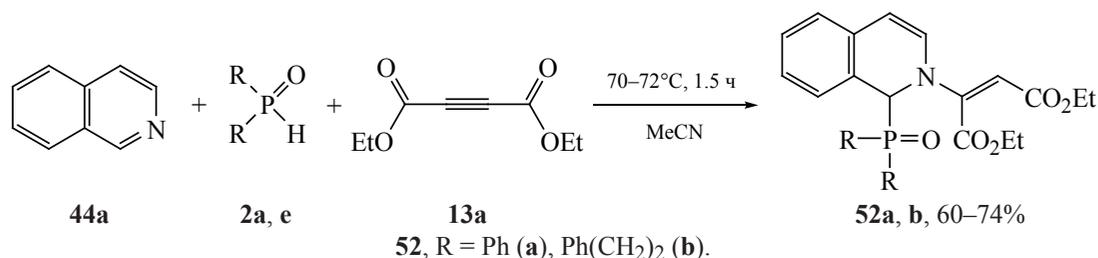




Схема 45

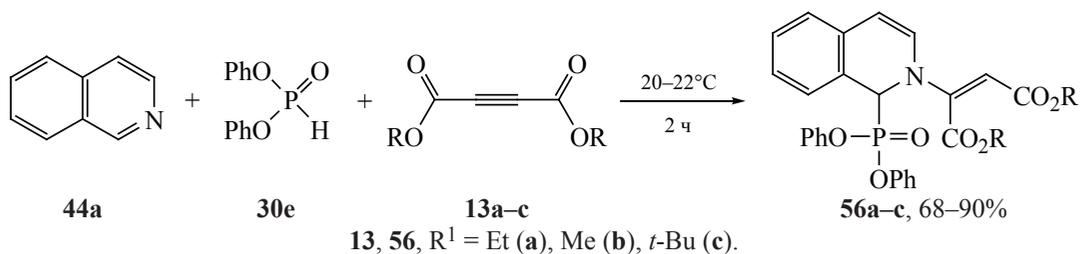
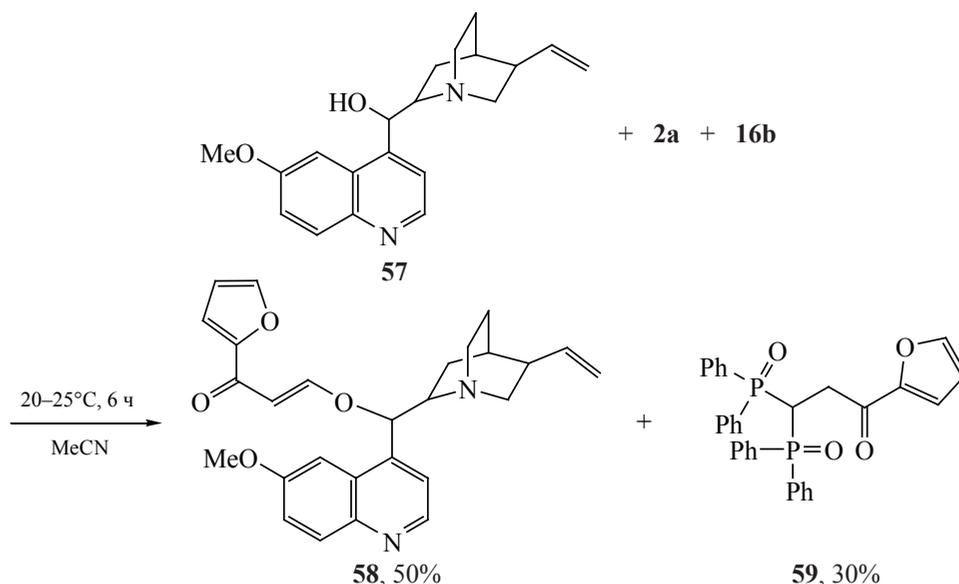


Схема 46



по отношению к хинолиновому ядру в S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакциях могут играть и сами Р-нуклеофилы посредством обратимого протонирования пиридинового атома азота.

Действительно, реакция хинолинов **40a–c** с вторичными фосфиноксидами **2a, e** без электронодефицитных ацетиленов с последующей обработкой реакционной смеси хлоранилом [73] приводит к образованию 2,4-бисфосфорилхинолинов **60a–c**

наряду с 4-фосфорилхинолинами **61a–c** (для фосфиноксида **2a**) и 2,4-бисфосфорилхинолинов **60d–f** (для фосфиноксида **2e**) (схема 47).

Интерmediаты этой уникальной S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакции, бисфосфорилтетрагидрохинолины **43**, зафиксированы (ЯМР) при нагревании хинолинов с фосфиноксидами без внешних окислителей [73]. Данные интерmediаты достаточно стабильны и могут быть выделены с отличными выходами (схема 48).

Схема 47

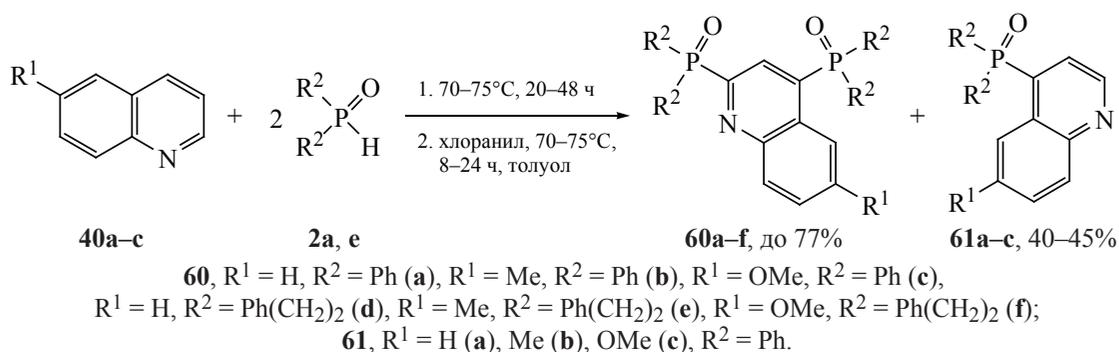
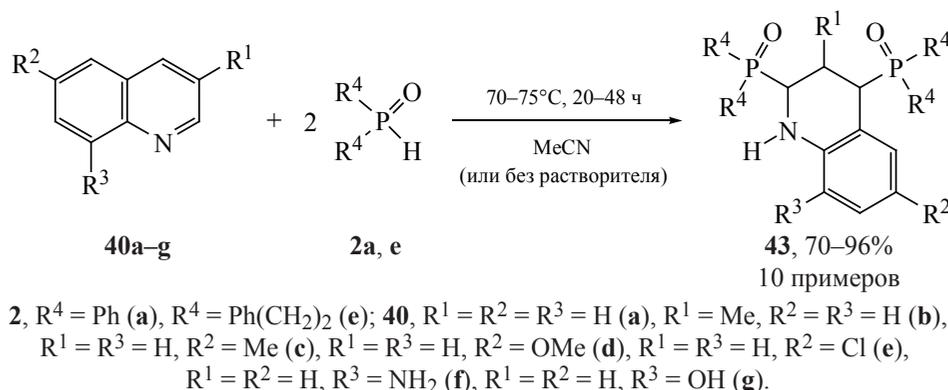


Схема 48



Заместители в хинолиновом кольце значительно влияют на время реакции (20–26 ч для фосфиноксида **2a** и 46–48 ч для фосфиноксида **2e**) и выходы тетрагидрохинолинов **43** (81–96% для фосфиноксида **2a** и 70–76% для фосфиноксида **2e**). Более низкая реакционная способность бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **2e** предположительно связана с пространственным влиянием объемных заместителей.

Ожидаемые моноаддукты выделить не удалось, что свидетельствует об их большей реакционной способности по сравнению с исходными хинолинами. Это объясняется [73] потерей ароматичности хинолинового ядра после его первого фосфорилирования и повышением реакционной способности оставшейся двойной связи, которая также становится более электрофильной за счет влияния фосфорильного заместителя.

Изохинолины **44a, e** при взаимодействии с фосфиноксидами **2a, e, h** проявляют гораздо более высокую активность [73, 74] по сравнению с хинолинами, также образуя исключительно диад-

дукты, 1,3-бисфосфорилтетрагидроизохинолины **62a–e**, с практически количественными выходами (схема 49).

Бисфосфорилтетрагидроизохинолины **62a–e** при окислении хлоранилом отщепляют исходные вторичные фосфиноксиды **2** с образованием исходных изохинолинов **44a, e** (схема 50) [73].

Вышеупомянутое двойное фосфорилирование изохинолинового кольца также реализуется [73] при использовании в качестве нуклеофилов *N*-фосфонатов, например бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфоната **32b**. Выход ожидаемого бисфосфонилированного изохинолина **63** составляет 65% (схема 51).

Предполагается [73], что реакция начинается (схема 52) с обратимого протонирования хинолина **40** Р–Н связью фосфиноксидов **2** с образованием ионной пары **A** и затем моноаддукта **B**, который далее фосфорилируется до наиболее стабильных диаддуктов **43**.

Дифенилфосфиноксид **2a**, будучи более кислым по сравнению с бис(2-фенилэтил)фосфинок-

Схема 49

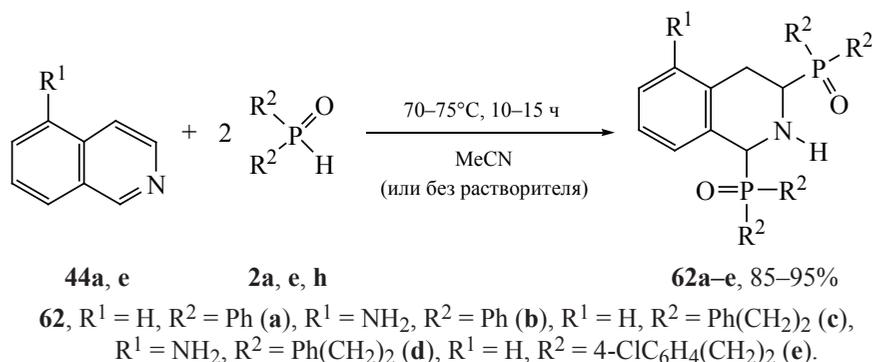


Схема 50

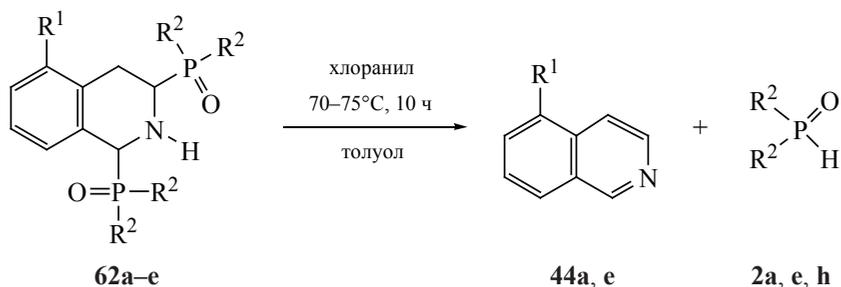
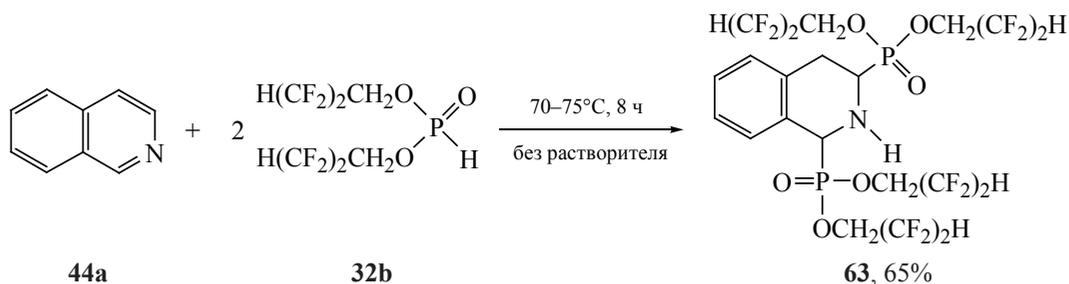


Схема 51



сидом **2e**, легче протонирует хинолины, что в соответствии с описанным механизмом (схема 52) ускоряет реакцию.

#### 4. $S_N^H$ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АКРИДИНОВ И ФЕНАНТРИДИНОВ

Авторами [75, 76] была предпринята попытка перенести рассмотренное выше (см. раздел 1.2) кросс-сочетание пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами [37] в присутствии электронодефицитных ацетиленов на акридины. Неожиданно оказалось, что в данном случае вме-

сто полной  $S_N^H$  реакции происходит легкое присоединение вторичных фосфинхалькогенидов **2** к положениям 9 и 10 акридина **64** с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов **65a–h** (схема 53) [75, 76]. Удивительно, но эта реакция не требует присутствия электронодефицитных ацетиленов.

Характер заместителей и природа халькогена в фосфинхалькогенидах существенно влияют на выходы дигидроакридинов и продолжительность процесса. Так, наиболее реакционноспособными

Схема 52

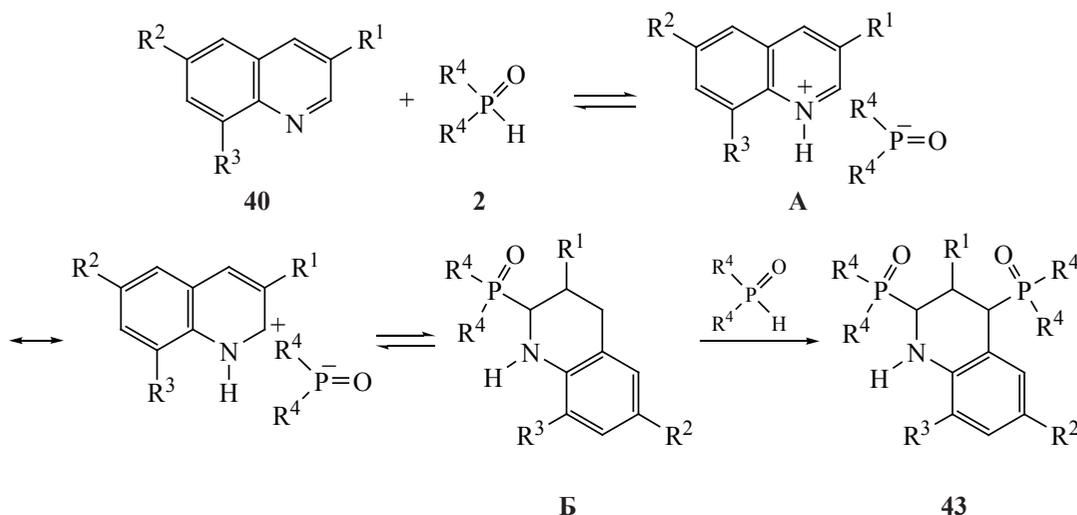


Схема 53

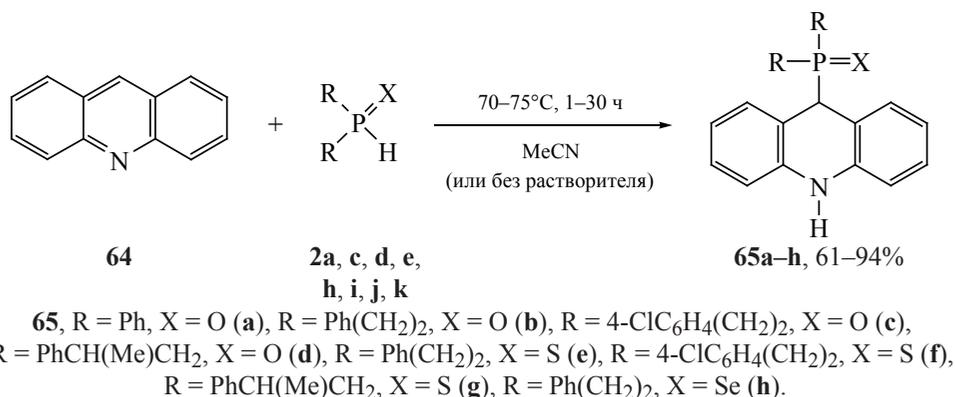
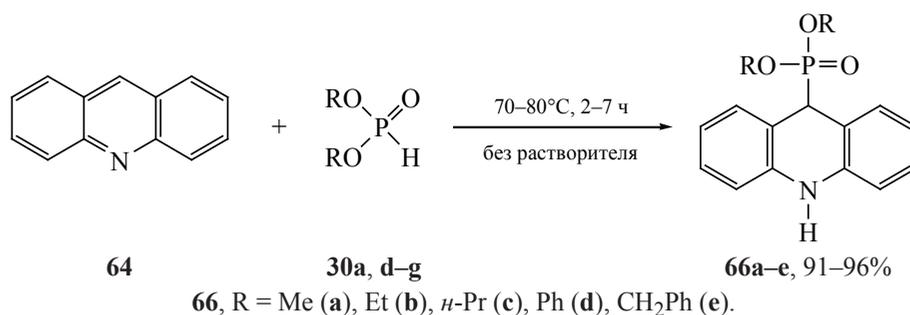


Схема 54



оказались селениды, за ними следуют сульфиды и оксиды (схема 53, **65h, e, b**). Данный факт позволяет предположить, что протон ускоряет процесс присоединения, так как селениды являются наиболее кислыми в этом ряду [50].

Также показано, что реакция применима к диалкил- и диарил-*H*-фосфонатам **30** (схема 54) [75, 77].

Промежуточные дигидроакридины **65**, **66** не подвергаются окислению (ароматизации) электронодефицитными ацетиленами, такими как бензоилфенилацетилен. В случае дигидроакридинов с тиофосфорильными заместителями происходит

восстановление исходного акридина с присоединением отщепляющихся фосфинсульфидов к ацилацетиленам [75].

Ожидаемую S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакцию можно осуществить [75] путем окисления дигидроакридинов **65a-d** хлоранилом до ароматических продуктов – 9-фосфорилакридинов **67a-d**. Выходы последних достигают 95% (схема 55). В эту реакцию вступают только производные фосфиноксидов, тогда как серо- и селеносодержащие аналоги дают сложные смеси соединений.

Устойчивость акридина к одностадийной S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакции в присутствии электронодефицитных

Схема 55

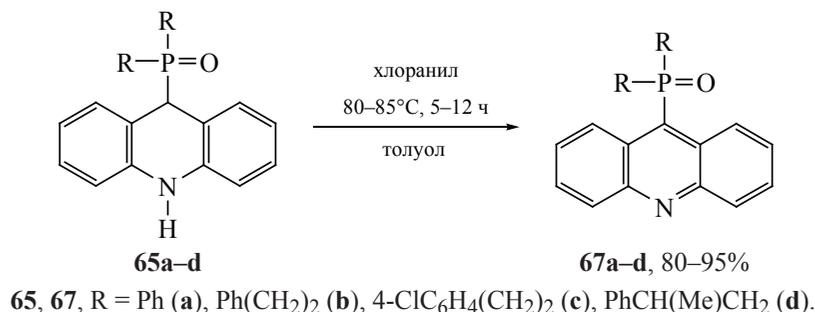
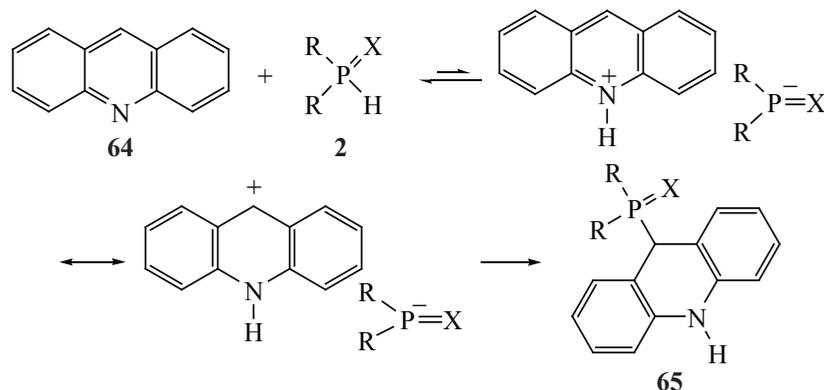


Схема 56



ацетиленов связана с экранированием атома азота соседними протонами бензольных колец, что препятствует доступу ацетиленов и образованию цвиттер-ионов. Между тем [75] протон фосфинхалькогенида выступает в роли конкурентного электрофила и легко атакует неподеленную электронную пару акридинового азота. Образующийся при этом аммонийподобный интермедиат запускает присоединение фосфинхалькогенидов **2** к акридину (схема 56). Халькогенофосфорильный анион, образующийся при диссоциации этого промежуточного соединения, атакует положение 9 с образованием конечных аддуктов **65**.

О ключевой роли протона в этом механизме свидетельствуют опыты (схема 53), показывающие, что эффективность реакции (выходы продуктов и продолжительность процесса) повышается для более кислых фосфинхалькогенидов. Углеродный аналог акридина, антрацен, не способный протонироваться в указанных выше условиях, не присоединяет фосфинсульфид **2c**. Важность стерических требований для атаки вторичных фосфинхалькогенидов положения 9, вытекающая из предложенного механизма (схема 56), подтверждается и экспериментальными результатами. Действительно, более высокие выходы и более короткое время реакции наблюдаются [75] для менее объемных дифенилфосфинхалькогенидов и наоборот (схема 53).

Примечательно, что для предположительно менее стерически требовательных и более электрофильных ацетиленкарбоксилатов в некоторых случаях возможна нуклеофильная атака акридинового азота по тройной связи с образованием карбанион-

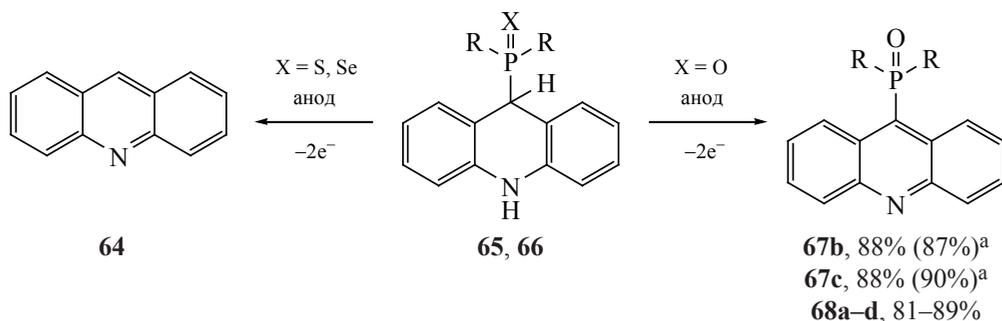
ных цвиттер-ионов. Трехкомпонентные аддукты с метанолом или нитрометаном образуются с выходами 81% [78] и 1–8% [79] соответственно. По-видимому, в этих реакциях ацетилены становятся конкурентными по отношению к протонам из-за более низкой кислотности метанола или нитрометана по сравнению с фосфинхалькогенидами **2** ( $pK_a$  29.9 для MeOH и 17.2 для MeNO<sub>2</sub>).

Анодная дегидроароматизация 9-халькогенофосфорилзамещенных 9,10-дигидроакридинов является более экологически приемлемой по сравнению с химическим окислением. В случае дигидроакридинов **65b, c, 66a, b, d, e** ароматизация протекает [77] с сохранением фосфорсодержащих заместителей и образованием фосфорилированных ароматических акридинов **67b, c, 68a–d** с высокими выходами (81–89%) (схема 57). Однако для исходных дигидроакридинов **65e, f, h** с тио- и селенофосфорильными заместителями наблюдается разложение с разрывом связи углерод–фосфор (схема 57).

Циклическая вольтамперометрия показывает [77] различия в поведении дигидроакридинов **65, 66**. Фосфорильные производные **65b, c, 66a, b, d, e** (X = O) дают необратимый пик двухэлектронного окисления, тогда как в случае серо- и селеносодержащих соединений **65e, f, h** (X = S, Se) на вольтамперограмме присутствуют два одноэлектронных пика окисления. Из квантово-химических расчетов ВЗМО следует, что рост населенности ВЗМО соответствует уменьшению значений  $E_{peak}$  [77].

Изомер акридина, фенантридин **69**, реагирует с терминальными ацилацетиленами **1a, b** и вторичными фосфиноксидами **2a, e** в мягких ус-

Схема 57



<sup>a</sup> Выходы при химическом окислении

ловиях (MeCN, 20–25°C, 48–72 ч) со стереоселективным образованием фосфорилированных (*E*)-*N*-ацетилвинил-6-диорганилфосфорил-5,6-дигидрофенантридинов **70a–d** с выходом до 88% (схема 58) [80].

Дальнейшее нагревание реакционной смеси при 70–75°C в течение 48 ч в отличие от аналогичного опыта с пиридинами [37] или акридином [75] не приводит к отщеплению алкена и окислительной ароматизации дигидрофенантридинов **70** в соответствующие 6-фосфорилфенантридины – продукты S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакции. Это связано, по-видимому, с наличием в положении 6 фенантридинового цикла электроноакцепторной фосфорильной группы, которая препятствует отщеплению из этого положения гидрид-иона, необходимому для успешного завершения процесса (схема 17) [37].

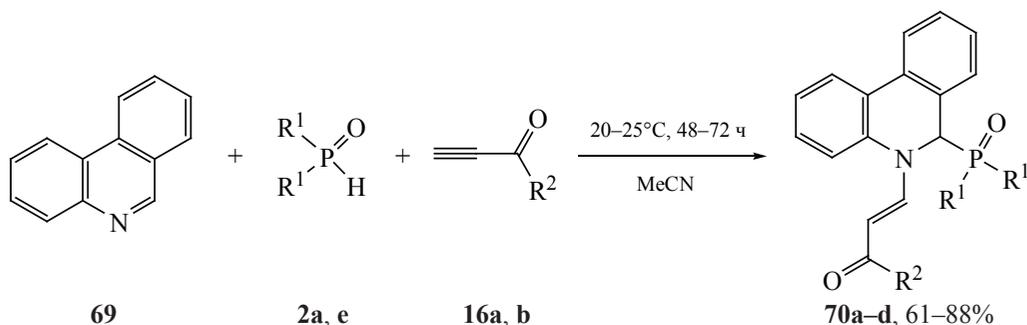
Различная реакционная способность вторичных фосфиноксидов **2a** и **e** (время реакции в первом случае составляет 48 ч, а во втором – 72 ч), по-видимому, обусловлена как стерическими причинами (молекула **2e** значительно более объемна),

так и их различной кислотностью [50]. Так, две электроноакцепторные фенильные группы при атоме фосфора фосфиноксида **2a** повышают его РН-кислотность по сравнению с оксидом **2e**, имеющим фенилэтильные заместители.

В случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **2c**, помимо трехкомпонентной реакции винилирования/фосфорилирования фенантридина, реализуется также двухкомпонентное присоединение этого сульфида к ацилацетилену **16a** [80]. Причиной этого, очевидно, является повышенная нуклеофильность фосфинсульфида **2c** по сравнению с фосфиноксидами **2a, e**.

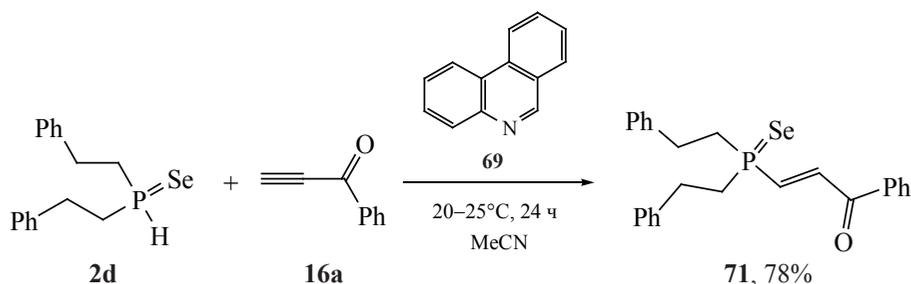
Логично, что фенантридин **69** вообще не реагирует с еще более нуклеофильным бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом **2d** в присутствии бензоилацетилену **16a**: вместо ожидаемой трехкомпонентной реакции протекает стереоселективное присоединение фосфинселенида к тройной связи ацилацетилену с образованием моноаддукта **71 E**-конфигурации (схема 59) [80].

Схема 58



**70**, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Ph (a), R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 2-фурил (b),  
 R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Ph (c), R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = 2-фурил (d).

Схема 59



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре систематизированы и обобщены современные данные о нуклеофильном замещении водорода в пиридиновом ядре ( $S_N^H$  реакция) Р-нуклеофилами (фосфинхалькогениды, Н-фосфонаты) при содействии электронодефицитных ацетиленов. В этих  $S_N^H$  реакциях нового типа электронодефицитные ацетилены выполняют три функции, запуская процесс и являясь его движущей силой. Первая функция таких ацетиленов заключается в активации пиридинового кольца за счет обратимого образования 1,3(4)-диполярных донорно-акцепторных комплексов с пиридиноидами, которые частично переносят свою электронную плотность на антисвязывающую орбиталь тройной связи с реполяризацией всей системы. Прежде нуклеофильный (основной) пиридиновый фрагмент становится электрофильным, а ацетиленовая часть комплекса приобретает винилкарбанионный характер. Вторая функция заключается в отрыве протонов от Р–Н связей с образованием *N*-виниламмонийподобных катионов и, соответственно, Р-центрированных анионов, которые далее рекомбинируются в *N*-винилфосфорилированные дигидропиридиноиды. Третья функция заключается в ароматизации дигидропиридиноидных интермедиатов путем внутреннего окислительно-восстановительного отщепления винильных фрагментов в виде функционализированных алкенов *E*-конфигурации или их олигомеров. В ряде случаев такое  $S_N^H$  фосфорилирование пиридиноидов может останавливаться на стадии образования дигидроинтермедиатов, как правило 2- или 4-изомеров, имеющих *E*- или *Z*-конфигурацию функционализированных винильных заместителей в зависимости от структуры пиридиноидов и природы Р-нуклеофилов. С синтетической и фармацевтической точки зрения

такие фосфорилированные дигидроазины представляют собой даже более высокую ценность, чем соответствующие ароматические фосфорилированные соединения. Можно ожидать, что данный подход к инициированию нового типа  $S_N^H$  реакций может быть распространен и на другие триады гетероцикл/нуклеофил/электрофильный ацетилен. Ключевыми требованиями к успешности такого расширения являются: (1) существенные различия между нуклеофильностью гетероциклов и электрофильностью ацетиленов; (2) умеренная нуклеофильность нуклеофилов, недостаточная для их присоединения к электрофильным ацетиленам (двухкомпонентной реакции); (3) нуклеофильность анионов, образующихся после отрыва протона от нейтральных молекул нуклеофилов, должна быть подходящей для присоединения к гетероциклическому кольцу, активированному ацетиленами; и (4) для завершения ароматизации дигидроинтермедиаты должны легко высвобождать восстановленный до винильной группы ацетилен.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН за предоставленное оборудование.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гос. регистрации 121021000199-6).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тележкин Антон Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-0700>

Волков Павел Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7985-8226>

Храпова Ксения Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0040-8877>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lam K.H., Gambari R., Chun M., Yuen W., Kan C.W., Chan P., Xu L., Tang W., Chui C.H., Cheng G.Y.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2266–2269. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.091
- Reddy G.S., Rao K.U.M., Sudha S.S., Reddy N.B., Sundar C.S., Raju C.N., Reddy C.S. *Org. Commun.* **2013**, *6*, 41–46.
- Dziuganowska Z.A., Ślepokura K., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L., Kafarski P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4947–4954. doi 10.1021/acs.joc.6b00220
- Gama N.H., Elkhadir A.Y.F., Gordhan B.G., Kana B.D., Darkwa J., Meyer D. *Biometals.* **2016**, *29*, 637–650. doi 10.1007/s10534-016-9940-6
- Fereidoonzhad M., Niazi M., Ahmadipour Z., Mirzaee T., Faghih Z., Faghih Z., Shahsavari H.R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 2247–2254. doi 10.1002/ejic.201601521
- Ssemaganda A., Low L.M., Verhoeft K.R., Wambuza M., Kawoozo B., Nabasumba S.B., Mpendo J., Bagaya B.S., Kiwanuka N., Stanistic D.I. *Metallomics.* **2018**, *10*, 444–454. doi 10.1039/C7MT00311K
- Kuchar J., Rust J., Lehmann C.W., Mohr F. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10557–10568. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c00982
- Khin C., Hashmi A.S.K., Rominger F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1063–1069. doi 10.1002/ejic.200900964
- Kumar P., Singh A.K., Pandey R., Pandey D.S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3454–3464. doi 10.1016/j.jorganchem.2011.06.031
- Yang Y., Gurnham J., Liu B., Duchateau R., Gambarotta S., Korobkov I. *Organometallics.* **2014**, *33*, 5749–5757. doi 10.1021/om5003683
- Ren W., Sun F., Chu J., Shi Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1868–1873. doi 10.1021/acs.orglett.0c00168
- Zhang T., Qin Y., Wu D., Zhou R., Yi X., Liu C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1889–1895. doi 10.1081/SCC-200064921
- Denton R.M., An J., Adeniran B., Blake A.J., Lewis W., Poulton A.M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749–6767. doi 10.1021/jo201085r
- Alcarazo M., Suárez R.M., Goddard R., Fürstner A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9746–9749. doi 10.1002/chem.201001779
- Wassenaar J., Detz R.J., de Boer S.Y., Lutz M., van Maarseveen J.H., Hiemstra H., Reek J.N.H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3634–3642. doi 10.1021/acs.joc.5b00438
- Makosza M., Wojciechowski K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631–2666. doi 10.1021/cr020086+
- Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, *93*, 57–115. doi 10.1016/S0065-2725(06)93002-5
- Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 249–254. doi 10.1016/j.mencom.2007.09.001
- Metal Free C-H Functionalization of Aromatics. In Top. Heterocycl. Chem.* Eds. V.N. Charushin, O.N. Chupakhin. Cham: Springer Int. Publ. **2014**, *37*, 1–283. doi 10.1007/978-3-319-07019-3
- Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2665–2672. doi 10.1016/j.tetlet.2016.04.084
- Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 1195–1208. doi 10.1515/pac-2017-0108
- Makosza M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15346–15353. doi 10.1002/chem.202003770
- Chupakhin O.N., Shechepochkin A.V., Charushin V.N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2020**, *131*, 1–47. doi 10.1016/bs.aihch.2019.11.002
- Akulov A.A., Varaksin M.V., Mampuy P., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Maes B.U.W. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 297–312. doi 10.1039/D0OB01580F
- Makosza M., Jawdosiuk M. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 648–649. doi 10.1039/C29700000648
- Makosza M., Golinski J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 451–452. doi 10.1002/anie.198204511
- Makosza M., Paszewski M., Sulikowski D. *Synlett.* **2008**, *2008*, 2938–2940. doi 10.1055/s-0028-1087354
- Makosza M., Sulikowski D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3827–3832. doi 10.1021/jo900204e
- Чупахин О.Н., Трофимов В.А., Пушкарева З.В. *ХТС.* **1969**, *5*, 954–955. [Chupakhin O.N., Trofimov V.A., Pushkareva Z.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, *5*, 713.] doi 10.1007/BF00957405
- Трофимов В.А., Чупахин О.Н., Пушкарева З.В., Русинов В.Л. *ХТС.* **1971**, *7*, 112–114. [Trofimov V.A., Chupakhin O.N., Pushkareva Z.V., Rusinov V.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1971**, *7*, 104–106.] doi 10.1007/BF00477961
- Чупахин О.Н., Постовский И.Я. *Усп. хим.* **1976**, *45*, 908–937. [Chupakhin O.N., Postovskii I.Ya.

- Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 454–468.] doi 10.1070/RC1976v045n05ABEH002670
32. Чупахин О.Н., Щепочкин А.В., Чарушин В.Н., Майорова А.В., Куликова Т.В., Шуняев К.Ю., Еняшин А.Н., Слепухин П.А., Суворова А.И. *ХГС*. **2019**, *55*, 956–963. [Chupakhin O.N., Shchepochkin A.V., Charushin V.N., Maiorova A.V., Kulikova T.V., Shunyaev K.Yu., Enyashin A.N., Slepukhin P.A., Suvorova A.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 956–963.] doi 10.1007/s10593-019-02562-x
33. Motoyoshiya J., Tsuboi S., Kokin K., Takaguchi Y., Hayashi S., Aoyama H. *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 25–30. doi 10.1515/HC.1998.4.1.25
34. Motoyoshiya J., Ikeda T., Tsuboi S., Kusaura T., Takeuchi Y., Hayashi S., Yoshioka S., Takaguchi Y., Aoyama H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5950–5955. doi 10.1021/jo0300461
35. De Blicke A., Masschelein K.G.R., Dhaene F., Rozycka-Sokolowska E., Marciniak B., Drabowicz J., Stevens C.V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 258–260. doi 10.1039/B906808B
36. De Blicke A., Catak S., Debrouwer W., Drabowicz J., Hemelsoet K., Verstraelen T., Waroquier M., Van Speybroeck V., Stevens C.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1058–1067. doi 10.1002/ejoc.201201437
37. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Chupakhin O.N. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3371–3374. doi 10.1039/C8CC01155A
38. Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Borodina T.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 582–583. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.005
39. Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 6206–6219. doi 10.1039/D1NJ00245G
40. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Vasilevskiy S.F., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 670–672. doi 10.1016/j.mencom.2021.09.026
41. Трофимов Б.А., Арбузова С.Н., Гусарова Н.К. *Усп. хим.* **1999**, *68*, 240–253. [Trofimov B.A., Arbuzova S.N., Gusarova N.K. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 215–227.] doi 10.1070/RC1999v068n03ABEH000464
42. Trofimov B.A., Gusarova N.K. *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 295–302. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.001
43. Gusarova N.K., Arbuzova S.N., Trofimov B.A. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 439–459. doi 10.1351/PAC-CON-11-07-11
44. Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 225–249. [Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 225–249.] doi 10.1070/RCR4903
45. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Arbuzova S.N., Khrapova K.O., Albanov A.I., Smirnov V.I., Borodina T.N., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4804–4806. doi 10.1016/j.tetlet.2015.06.062
46. Гусарова Н.К., Волков П.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2016**, *86*, 538–541. [Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 731–734.] doi 10.1134/S1070363216030373
47. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 553–555. doi 10.1016/j.mencom.2017.11.004
48. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2018**, *88*, 769–775. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 912–918.] doi 10.1134/S1070363218050122
49. Волков П.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Арбузова С.Н., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 1391–1394. [Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1978–1981.] doi 10.1134/S1070363215080319
50. Semenzin D., Etemad-Moghadam G., Albouy D., Diallo O., Koenig M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2414–2422. doi 10.1021/jo9622441
51. Kumar R.S., Idhayadhulla A., Nasser A.J.A., Selvin J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 804–810. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.006
52. Prasanthi G., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 97–104. doi 10.1016/j.ejmech.2013.12.001
53. Abbas H.-A.S., El Sayed W.A., Fathy N.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 973–982. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.039
54. Fassihi A., Azadpour Z., Delbari N., Saghiaie L., Memarian H.R., Sabet R., Alborzi A., Miri R., Pourabbas B., Mardaneh J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3253–3258. doi 10.1016/j.ejmech.2009.03.027
55. Salazar T., Gonzalez A., Bandyopadhyay D. *J. Anal. Pharm. Res.* **2017**, *5*, 00148. doi 10.15406/japlr.2017.05.00148
56. Albouy D., Laspéras M., Etemad-Moghadam G., Koenig M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2311–2314. doi 10.1016/S0040-4039(99)00189-6

57. Shaabani A., Sarvary A., Mousavi-Faraz S., Ng S.W. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1061–1065. doi 10.1007/s00706-011-0686-0
58. Trofimov B.A., Andriyankova L.V., Shaikhudinova S.I., Kazantseva T.I., Mal'kina A.G., Zhivet'ev S.A., Afonin A.V. *Synthesis* **2002**, *2002*, 853–855. doi 10.1055/s-2002-28516
59. Shaabani A., Rezayan A.H., Sarvary A., Khavasi H.R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1469–1472. doi 10.1016/j.tetlet.2008.01.006
60. Asghari S., Habibi A.K. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 8890–8898. doi 10.1016/j.tet.2012.08.038
61. Adib M., Yavari H., Mollahosseini M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1803–1805. doi 10.1016/j.tetlet.2003.12.082
62. Rezayan A.H., Sabahi H., Rahmati A., Maleki A., Kheirjou S. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1051–1055. doi 10.1007/s00706-012-0919-x
63. Charati F.R., Hossaini Z., Hosseini-Tabatabaei M.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 154–160. doi 10.1002/jhet.738
64. Волков П.А., Тележкин А.А., Храпова К.О., Иванова Н.И., Албанов А.И., Апарцин К.А., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2017**, *87*, 2091–2093. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Apartsin K.A., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 2902–2903.] doi 10.1134/S1070363217120271
65. Volkov P.A., Gusarova N.K., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 79–85. doi 10.1016/j.jorganchem.2017.09.031
66. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Afonin A.V., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3515–3517. doi 10.1016/j.tetlet.2016.06.105
67. Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Albanov A.I., Trofimov B.A. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *210*, 137–141. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.03.013
68. Волков П.А., Храпова К.О., Тележкин А.А., Албанов А.И., Апарцин К.А., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1471–1479. [Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Apartsin K.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1712–1719.] doi 10.1134/S1070363222090134
69. Trofimov B.A., Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Belogolova A.M., Trofimov A.B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6244–6257. doi 10.1021/acs.joc.9b00519
70. Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Afonin A.V., Borodina T.N., Trofimov B.A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3776–3780. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.024
71. Yavari I., Mirzaei A., Moradi L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2407–2414. doi 10.1080/00397910903249598
72. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Албанов А.И., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2019**, *55*, 1938–1941. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1971–1974.] doi 10.1134/S1070428019120285
73. Trofimov B.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4927–4936. doi 10.1021/acs.joc.0c00084
74. Волков П.А., Гусарова Н.К., Тележкин А.А., Храпова К.О., Иванова Н.И., Албанов А.И., Вакульская Т.И., Хуцишвили С.С., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2020**, 1102–1105. [Volkov P.A., Gusarova N.K., Telezhkin A.A., Khrapova K.O., Ivanova N.I., Albanov A.I., Vakul'skaya T.I., Khutsishvili S.S., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 1102–1105.] doi 10.1007/s11172-020-2874-8
75. Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Albanov A.I., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7388–7391. doi 10.1021/acs.orglett.8b03061
76. Волков П.А., Тележкин А.А., Иванова Н.И., Храпова К.О., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 475–478. [Volkov P.A., Telezhkin A.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O., Gusarova N.K., Trofimov B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 543–545.] doi 10.1134/S1070363219030290
77. Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Demina N.S., Averkov M.A., Shimanovskaya T.Yu., Slepukhin P.A., Volkov P.A., Telezhkin A.A., Trofimov B.A., Charushin V.N. *Synthesis.* **2021**, *53*, 3791–3798. doi 10.1055/a-1521-3166
78. Acheson R.M., Burstall M.L. *J. Chem. Soc.* **1954**, *1954*, 3240–3245. doi 10.1039/JR9540003240
79. Acheson R.M., Woollard J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, *1975*, 438–446. doi 10.1039/P19750000438
80. Волков П.А., Храпова К.О., Тележкин А.А., Албанов А.И., Трофимов Б.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 955–959. [Volkov P.A., Khrapova K.O., Telezhkin A.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 955–959.] doi 10.1007/s11172-023-3859-5

# Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Pyridine and its Derivatives by Organophosphorus Nucleophiles in the Presence of Electron-Deficient Acetylenes

A. A. Telezhkin, P. A. Volkov\*, and K. O. Khrapova

*A.E. Favorskii Irkutsk institute of chemistry SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia*

*\*e-mail: volkov\_p\_a@irioch.irk.ru*

Received July 31, 2023; revised August 6, 2023; accepted August 8, 2023

The review considers publications on a new easy functionalization of pyridinoids (pyridines, quinolines, isoquinolines, acridine, phenanthridine) by the electron-deficient acetylene (esters of acetylenecarboxylic acids, acylacetylenes, cyanoacetylenes)/P-nucleophile (phosphine chalcogenides, *H*-phosphonates) system. Particular attention is paid to the  $S_N^H$  reaction of regioselective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides, initiated by acylacetylenes and leading to the formation of 4-chalcogenophosphorylpyridines. In these processes, acetylenes act as trimodal adjuvants by (1) activating the pyridine ring towards P-nucleophiles, (2) deprotonating the P–H bond, and (3) facilitating the nucleophilic addition of the P-centered anion to the heterocyclic fragment, followed by the release of selectively reduced (to *E*-alkenes) acetylenes.

**Keywords:** electron-deficient acetylenes, P-nucleophiles, pyridines, quinolines, isoquinolines, acridine, phenanthridine,  $S_N^H$  reaction