

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.34

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДА В ПИРИДИНЕ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ НУКЛЕОФИЛАМИ В ПРИСУТСТВИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ¹

© 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@irioch.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 пиридиной (пиридинов, хинолинов, изохинолинов, акридина, фенантридина) системой электронодефицитный ацетилен (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, цианоацетилены)/Р-нуклеофил (фосфинхалькогениды, Н-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 Р-нуклеофилам, (2) депротонируют связь Р–Н и (3) облегчают нуклеофильное присоединение Р-центрированного аниона к гетероциклическому фрагменту с последующим высвобождением селективно восстановленных (до Е-алкенов) ацетиленов.

Ключевые слова: электронодефицитные ацетилены, Р-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

¹ 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. АЦИЛАЦЕТИЛЕН 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].

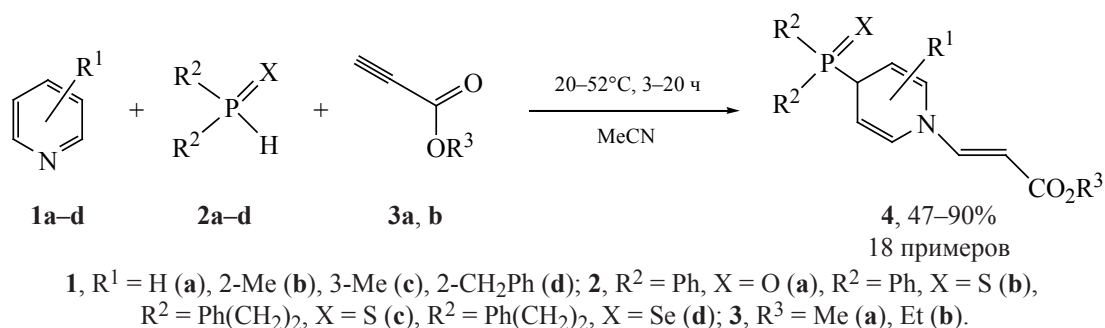
Значительные усилия направлены на синтез таких соединений, причем нуклеофильное замещение водорода в гетероароматическом кольце фосфорцентрированными нуклеофилами без использования переходных металлов (S_N^H реакция) является одним из наиболее динамично развивающихся подходов благодаря его очевидным 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 σ_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

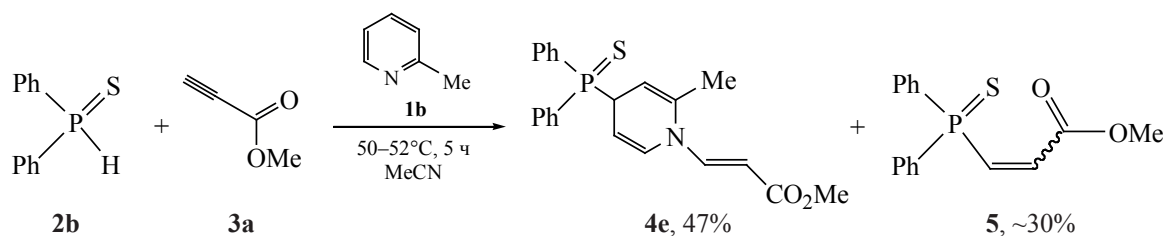


Схема 3

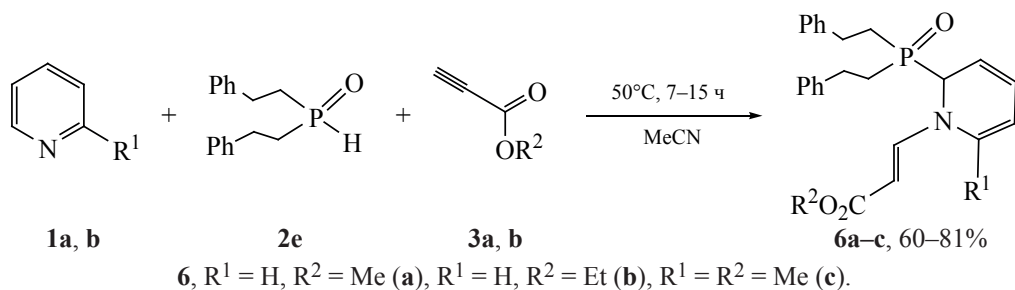
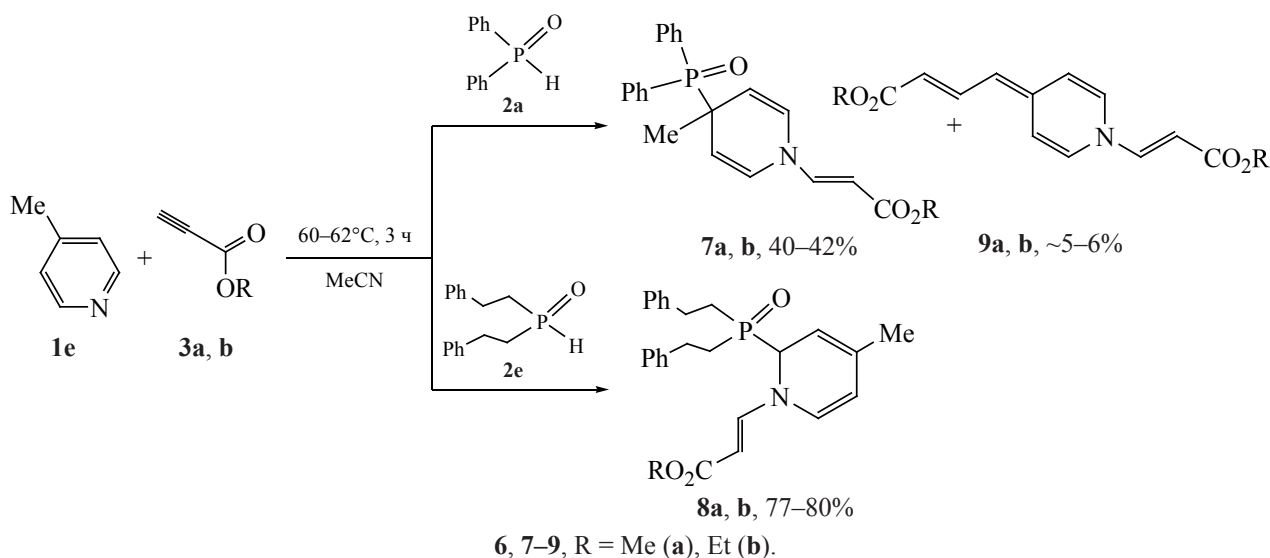


Схема 4



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

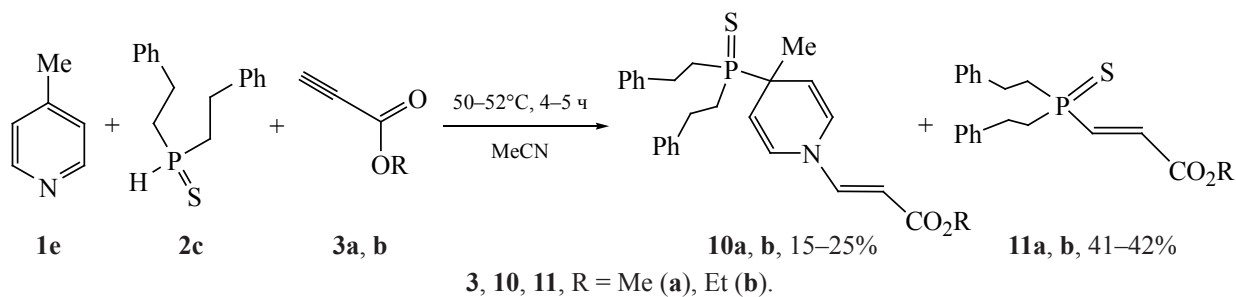


Схема 6

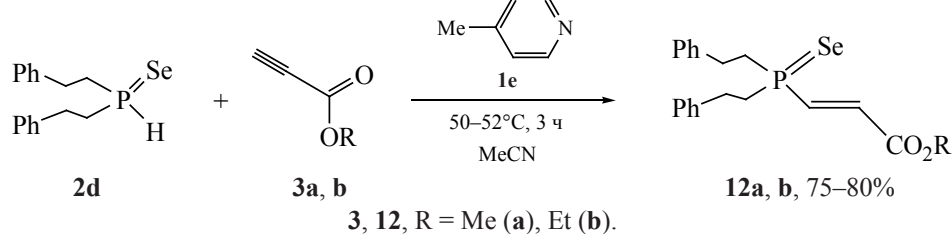
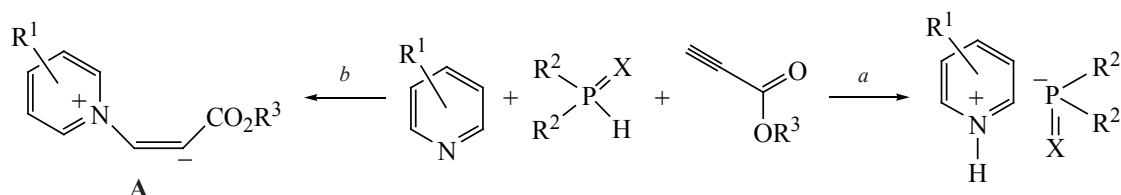


Схема 7



пиридина (схемы 5, 6), следует рассмотреть две конкурирующие исходные реакции [47]: протонирование пиридинов вторичными фосфинхалькогенидами (схема 7, а) и генерация цвиттер-ионов А (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 А предпочтительно протонируется более кислыми (по сравнению с фосфиноксидами 2а, е [50]) вторичными фосфинсульфидом 2с и селенидом 2д и, следовательно, преобладает нуклеофильное присоединение тио- и селенофосфинит-анионов к ацетиленам 3. В данном случае основным катализатором выступает 4-метилпиридин.

На примере диэтилацетилендикарбоксилата 13а, пиридина 1а и бис(2-фенилэтил)фосфинсelenида 2д 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 фосфинсelenида 2д к электронодефицитному ацетилену 13а 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 8

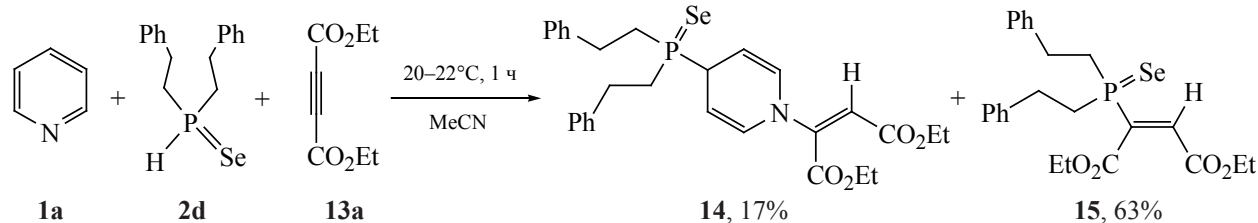
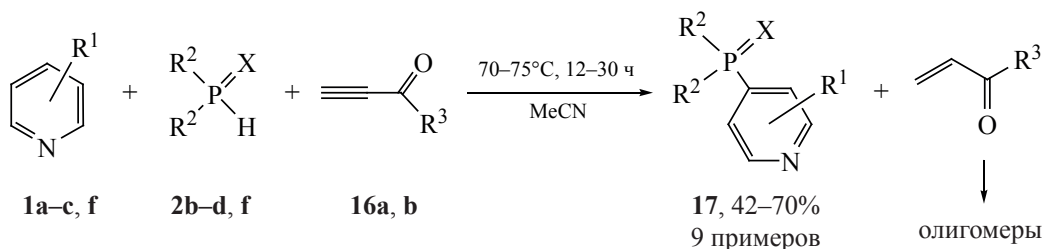


Схема 9



1, $R^1 = \text{H}$ (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6- d_5 (**f**); **2**, $R^2 = \text{Ph}$, $X = \text{S}$ (**b**), $R^2 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $X = \text{S}$ (**c**), $R^2 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$, $X = \text{Se}$ (**d**), $R^2 = \text{PhCH}(\text{Me})\text{CH}_2$, $X = \text{Se}$ (**f**); **16**, $R^3 = \text{Ph}$ (**a**), 2-фурил (**b**).

1.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИРИДИНОВ, ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНАЛЬКОГЕНИДОВ И АЦИЛАЦЕТИЛЕНОВ

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

1.2.1. ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АЦИЛАЦЕТИЛЕНЫ В РЕАКЦИИ С ПИРИДИНАМИ И ВТОРИЧНЫМИ ФОСФИНАЛЬКОГЕНИДАМИ

Ацетилены **16** стимулируют S_N^H кросс-сочетание пиридина **1a**, метилпиридинов **1b**, **c** и пиридина- d_5 **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].

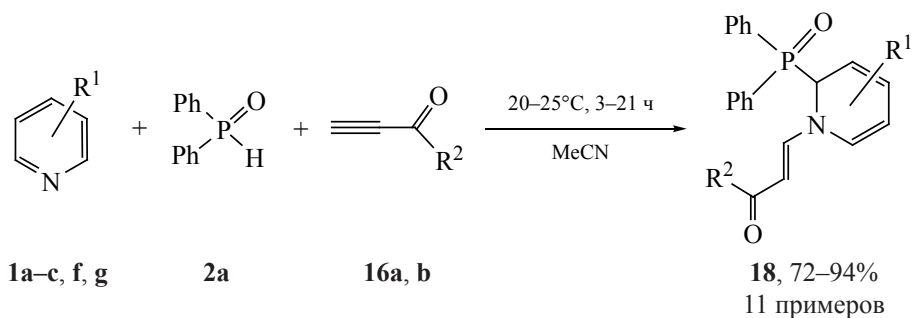
На примере дифенилфосфинооксида **2a** показано, что описанная выше реакция кросс-сочета-

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.

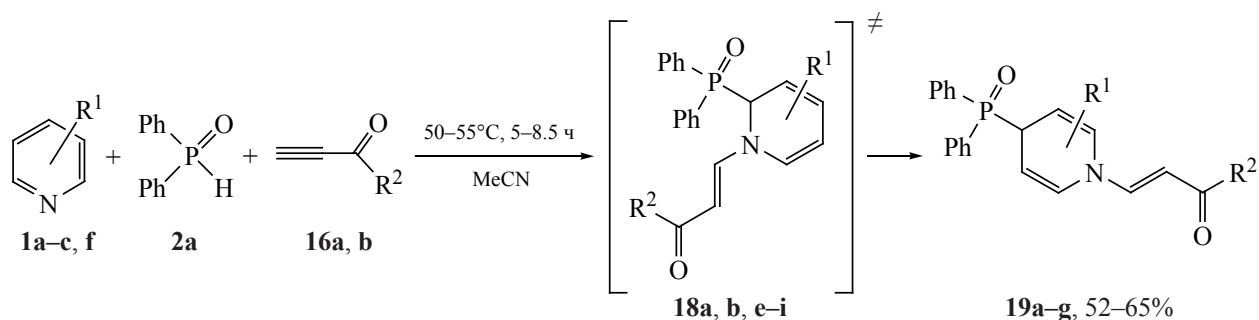
Хотя выходы дигидропиридинов **18** варьируются от хороших до отличных (72–94%), время реакции существенно различается (от 3 до 21 ч), что свидетельствует о значительном влиянии заместителей в пиридиновом кольце на скорость процесса. Действительно, для 2- и 3-метилпиридинов процесс происходил быстрее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

Схема 10



1, $R^1 = \text{H}$ (**a**), 2-Me (**b**), 3-Me (**c**), 2,3,4,5,6- d_5 (**f**), 3-F (**g**); **16**, $R^2 = \text{Ph}$ (**a**), 2-фурил (**b**).

Схема 11



19, $R^1 = H$, $R^2 = Ph$ (**a**), $R^1 = H$, $R^2 = 2$ -фурил (**b**), $R^1 = 2,3,4,5,6-d_5$, $R^2 = Ph$ (**c**),
 $R^1 = 2,3,4,5,6-d_5$, $R^2 = 2$ -фурил (**d**), $R^1 = 2$ -Me, $R^2 = Ph$ (**e**),
 $R^1 = 3$ -Me, $R^2 = Ph$ (**f**), $R^1 = 3$ -Me, $R^2 = 2$ -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 $(PhCH_2CH_2)_2P(O)H$, 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-

нооксида **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

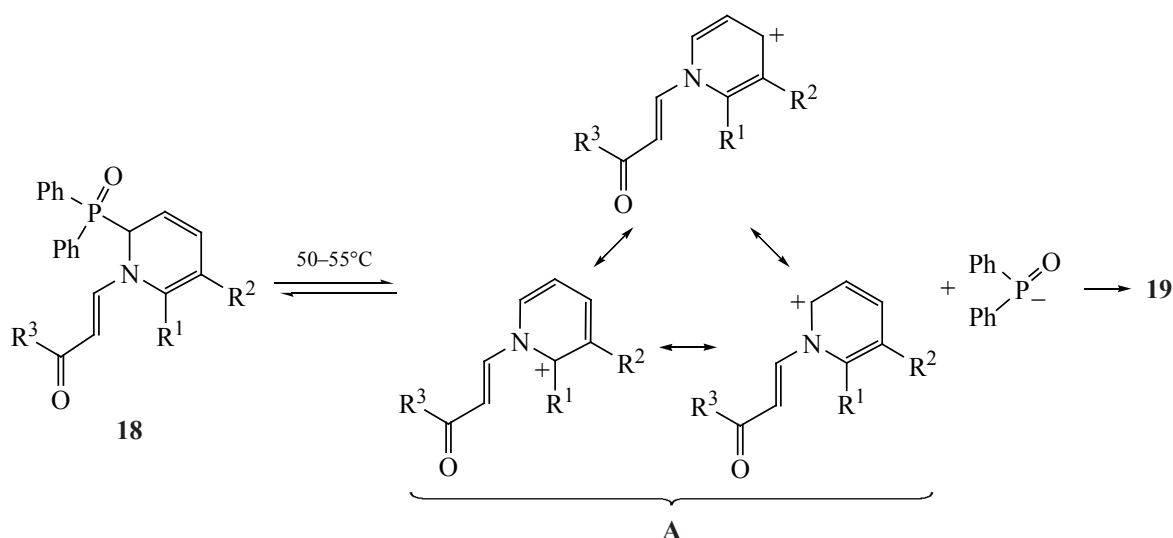
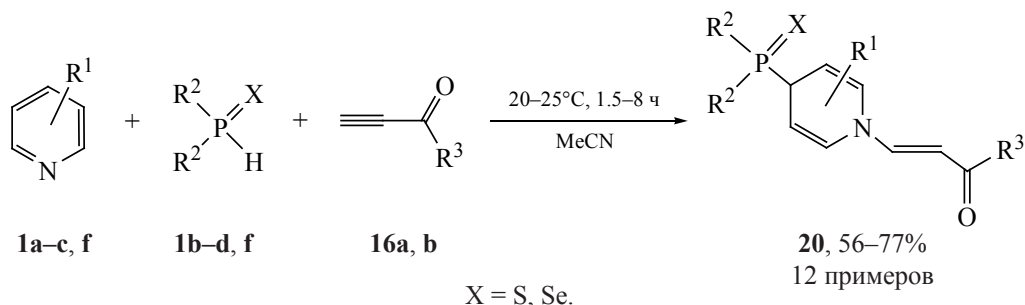


Схема 13



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**//B3LYP/6-31+G*+IEF-PCM (B3LYP/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].

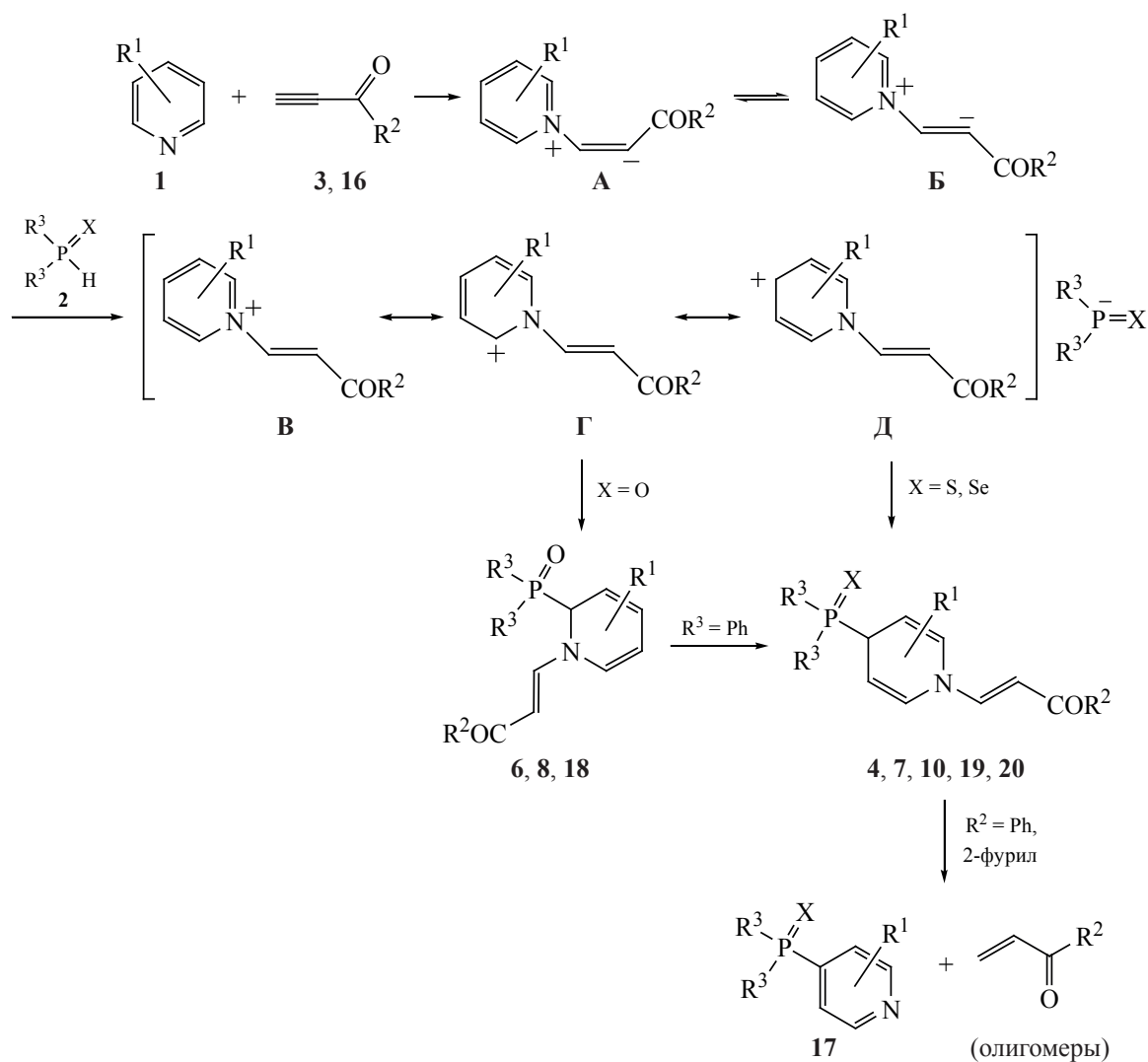
Следует отметить, что известные процессы с участием цвиттер-ионных частиц являются результатом присоединения пиридина к электрофильным ацетиленам и последующего захвата этих интермедиатов [58] электрофилами (активированная углерод–углеродная двойная или тройная связь [59], карбонильная [60] или изоцианатная группы [61], кислые CH- [62], NH- [63] или PH-[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

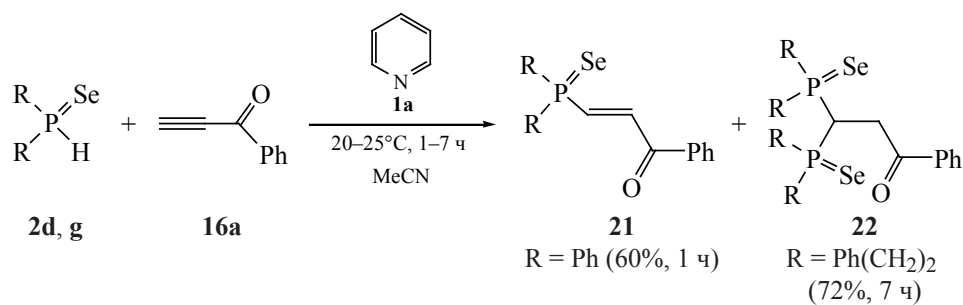
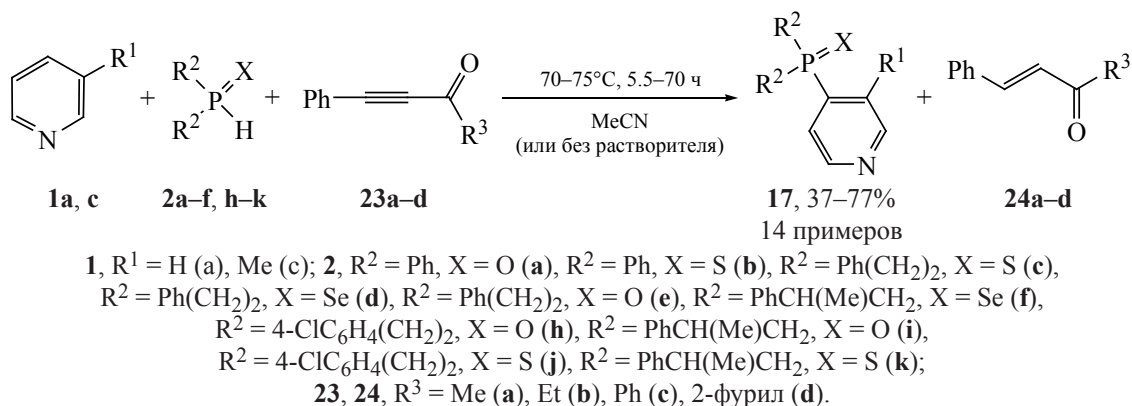


Схема 16



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 Р-центрированного аниона, который региоселективно атакует четвертое положение пиридинового кольца с образованием дигидропиридина **B**. Его ароматизация происходит посредством стереоселективного отщепления *E*-ацилфенилэтиенов **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

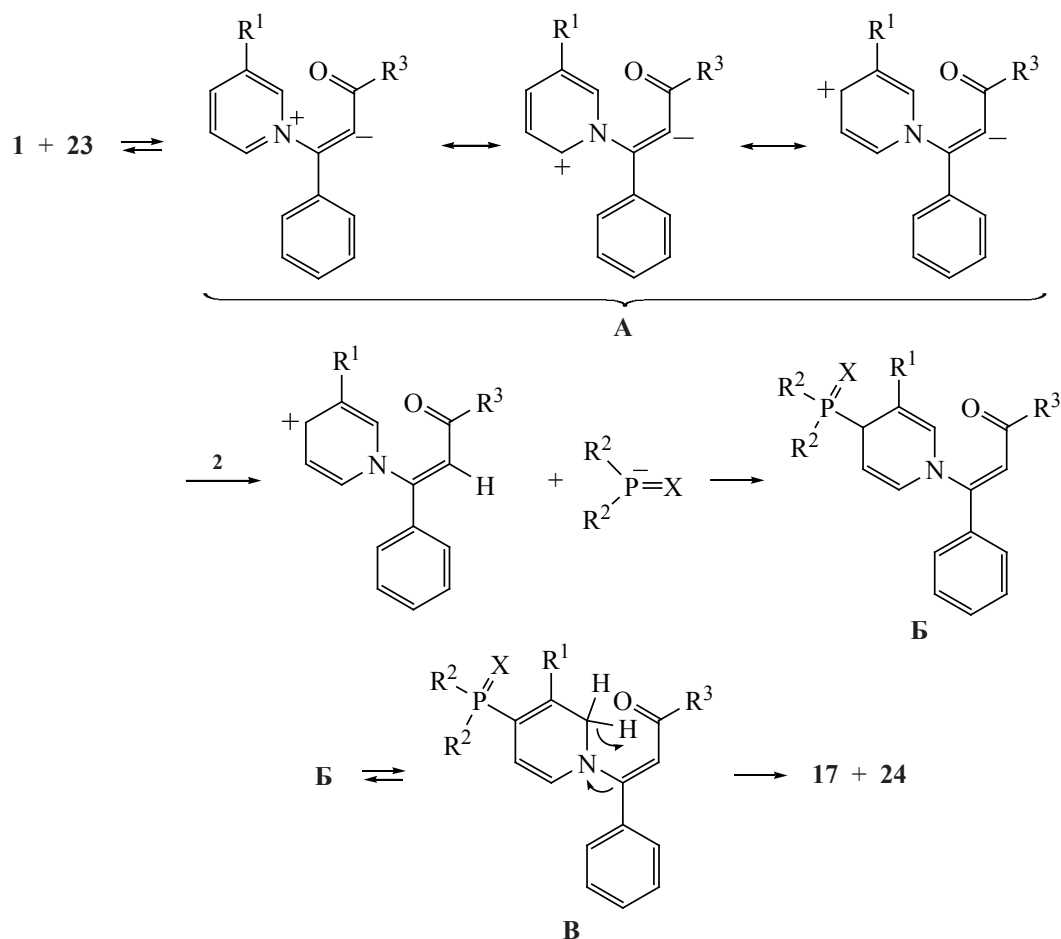
конечных продуктов (фосфорилированные пиридины **17** и сопряженные функционализированные этены **24**) по сравнению с интермедиатами **B** ↔ **B'**.

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^2 -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_5 с фосфинсульфидом **2c** и ацетиленом **23c** позволяет получить меченый продукт кросс-сочетания 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридин- d_4 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 электроноакцепторным 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 электронодефицитную тройную связь происходит с участием следовых количеств воды и может происходить также в водной среде (70–72°C, 3 ч) [64, 65].

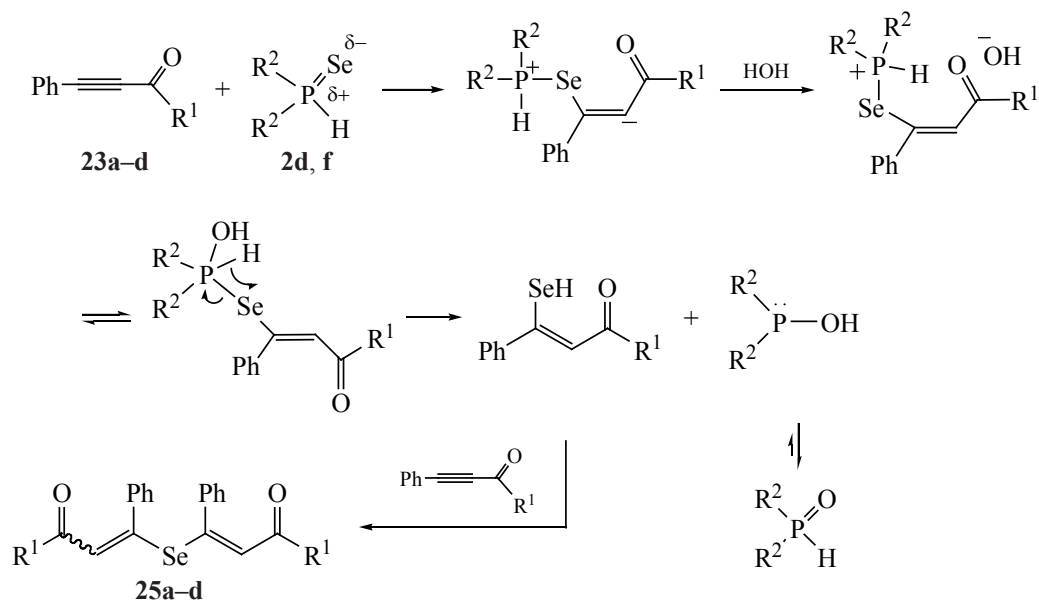
На примере 4-[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]пиридина **17i** показано, что халькогенофос-

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 электронодефицитный 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_N^H фосфорилированию пиридина до 4-фосфорилпиридинов **17a, b** с выходом 30–35% и олигомерам 3-фенил-2-пропеннитрила (схема 21) [40].

Предполагается, что это S_N^H фосфорилирование тоже происходит по механизму, показанному на Схеме 14, т.е. через обратимое образование цвиттер-ионов **A–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

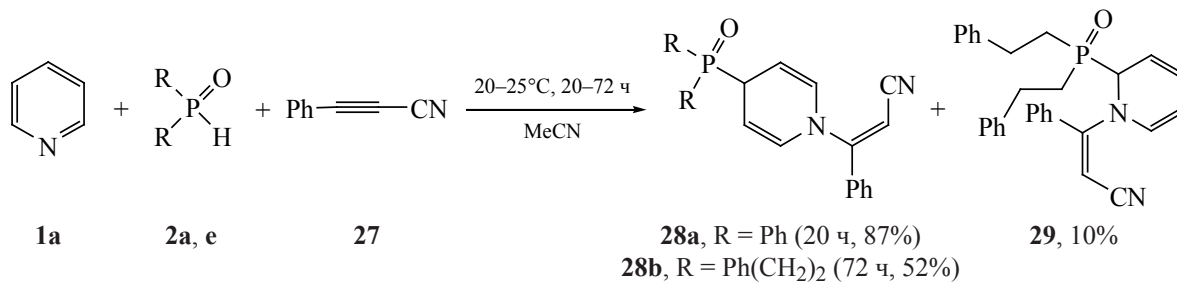


Схема 21

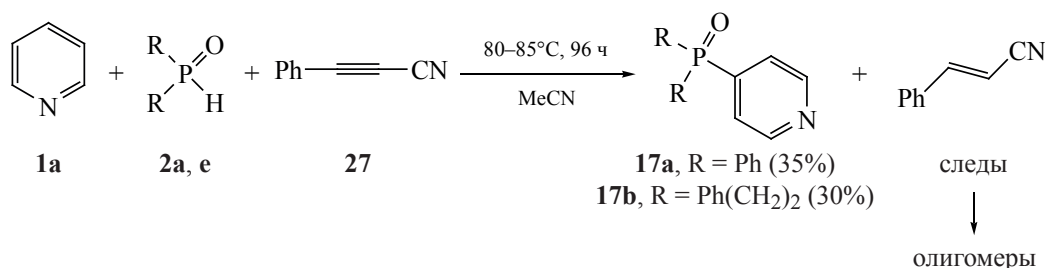
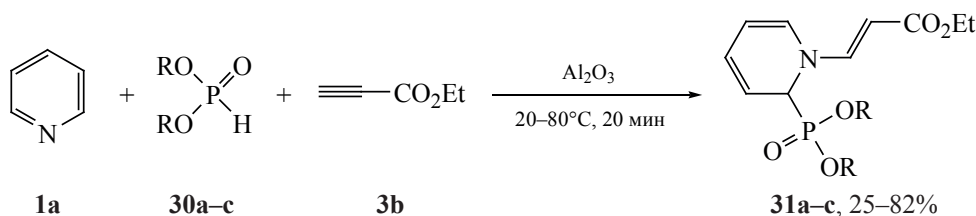


Схема 22



30, 31, R = Et (a), *i*-Pr (b), C₁₆H₃₃ (c).

Наконец, дигидропиридин при нагревании высвобождает фенилпропеннитрил в виде олигомеров, что приводит к S_N^H 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 Al₂O₃ 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_N^H 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 CDCl₃ 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

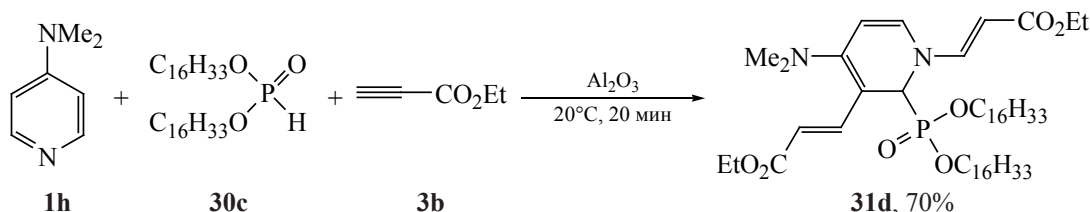


Схема 24

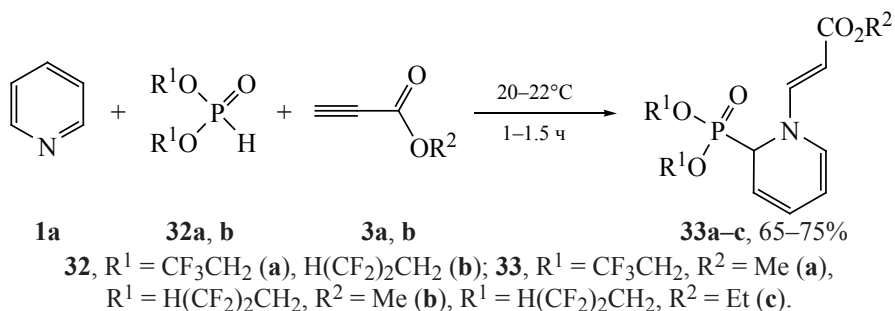
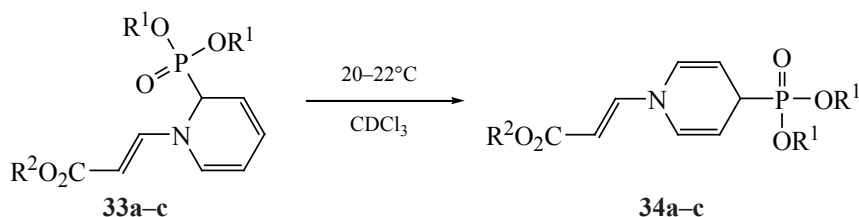


Схема 25



4.5 ч) и позволяет зафиксировать соответствующие фосфонилированные 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 ацилацетиленами **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 фосфонилированных 1,2-дигидропиридинов **36a–g** с хорошими выходами (схема 27) [67].

Схема 26

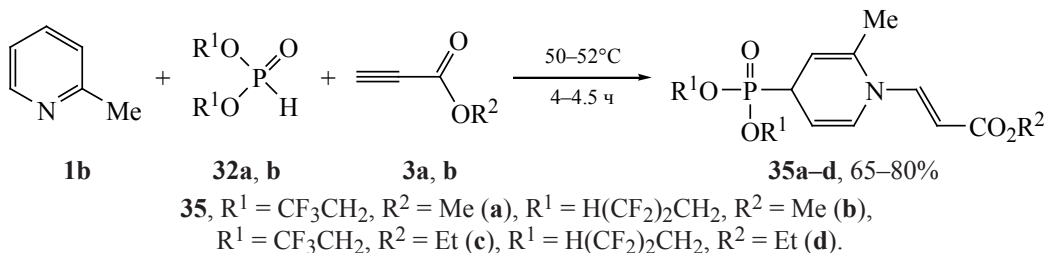


Схема 27

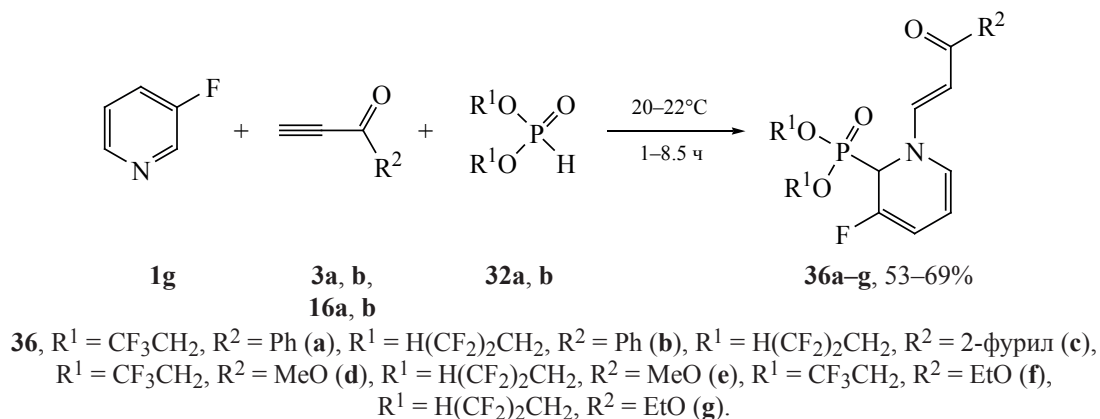


Схема 28

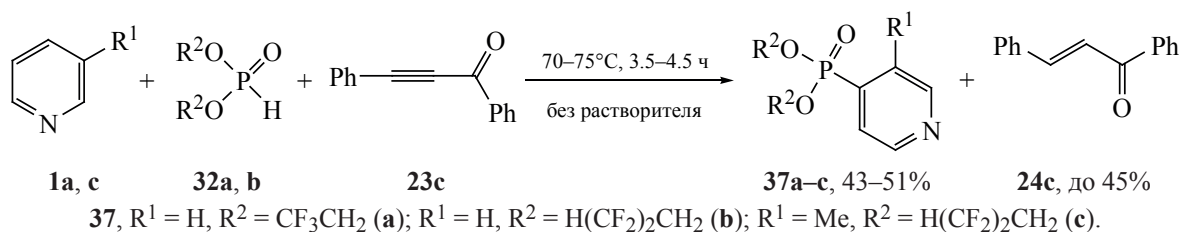
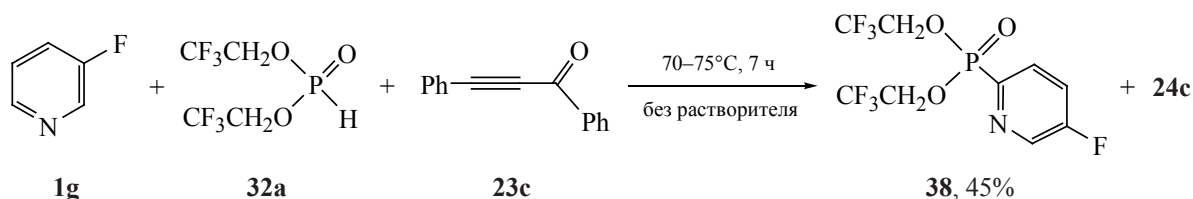


Схема 29



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

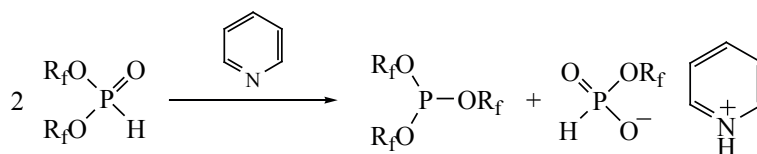
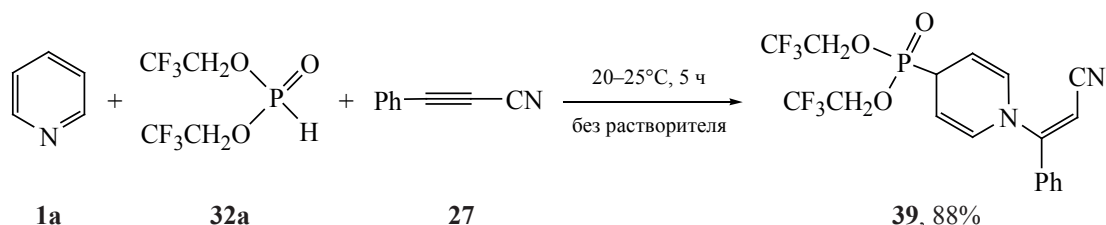


Схема 31



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 р-π-взаимодействия с атомами кислорода полифторалкоксогрупп.

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. Фосфор-центрированный анион атакует положение 6 карб-катиона 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 бензоилфенилацетиле, 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 фосфор-центрированных 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-

Схема 32

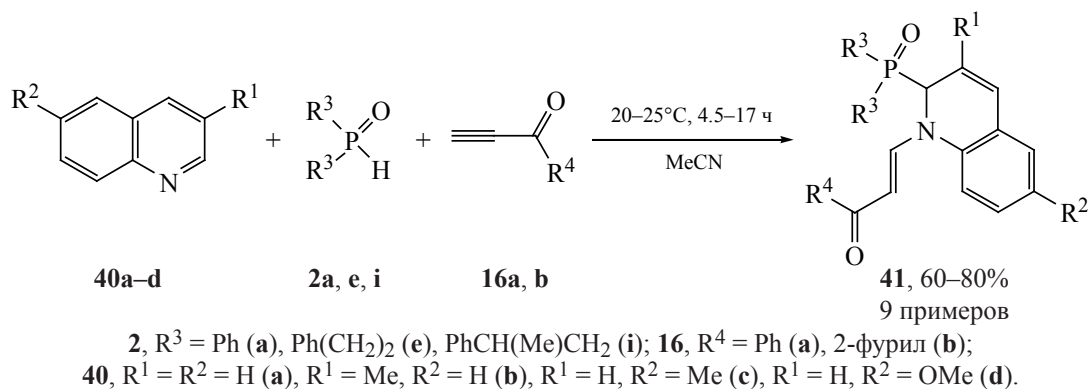
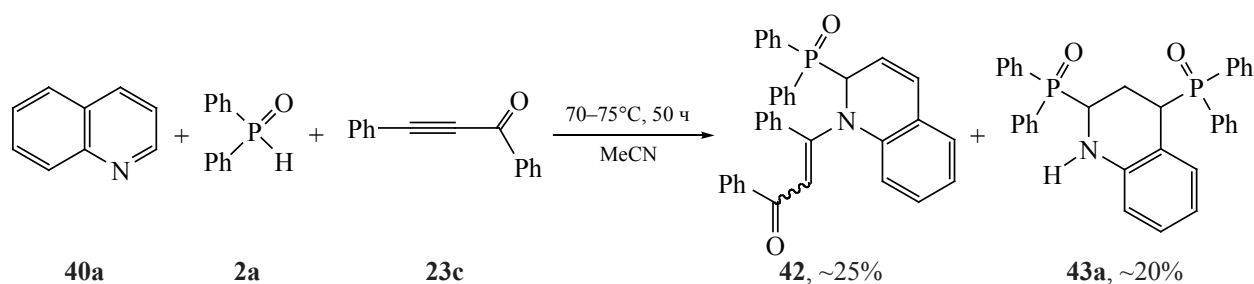


Схема 33



термидиатов, здесь имеет место «отложенная» $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ реакция.

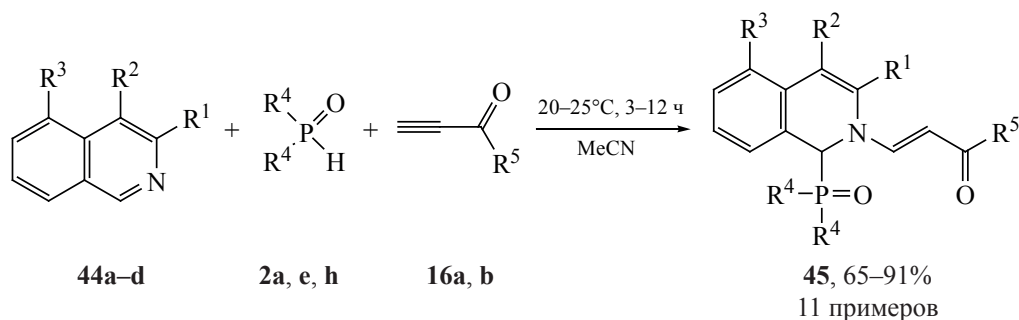
Наибольшая продолжительность процесса (17 ч) наблюдается для самого объемного нуклеофила (фосфиноксид **2i**). Решающая роль стерического фактора в этой реакции подтверждается тем, что для интернального ацилацетилена, бензоилфенилацетилена **23c**, реакция протекает при 70–75°C в течение 50 ч с образованием ожидаемого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорилдигидрохинолина **42** и неожиданного 2,4-бис(дифенилфосфорил)тетрагидрохинолина **43a** (схема 33), причем последний, оче-

видно, образуется без участия ацилацетилена **23c** [69].

Изохинолины **44a-d** вступают в трехкомпонентное взаимодействие с вторичными фосфиноксидами **2a, e, h** и ацилацетиленами **16a, b** быстрее (3–12 ч) и обеспечивают лучшие выходы (65–91%) (*E*)-*N*-ацилвинил-1-фосфорилдигидроизохинолинов **45** по сравнению с хинолинами (схема 34) [69].

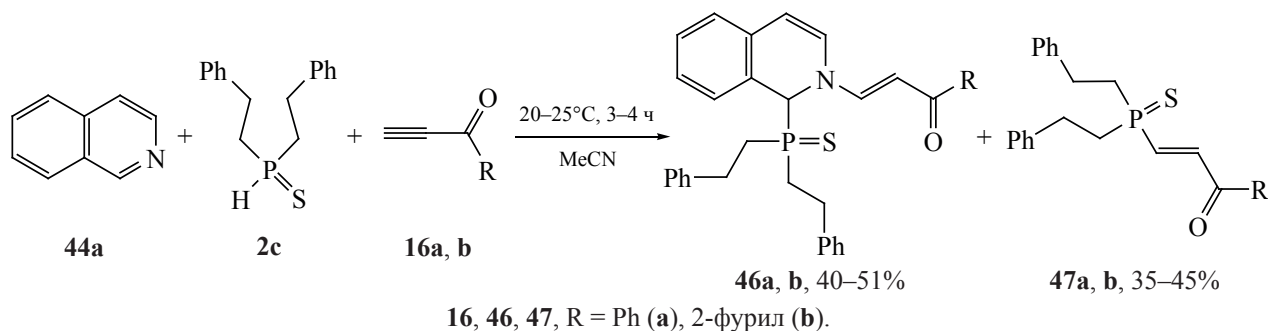
Наиболее медленное фосфорилирование (10, 12 ч) наблюдалось для 4-бром- и 5-нитроизохинолинов **44c, d**, особенно при использовании более объемного бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **2e**,

Схема 34



44, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**a**), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**b**), $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$ (**c**), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$ (**d**).

Схема 35



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 $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ 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 ($\text{p}K_{\text{a}}$ 5.46 и 4.93 соответственно) обе-

Схема 36

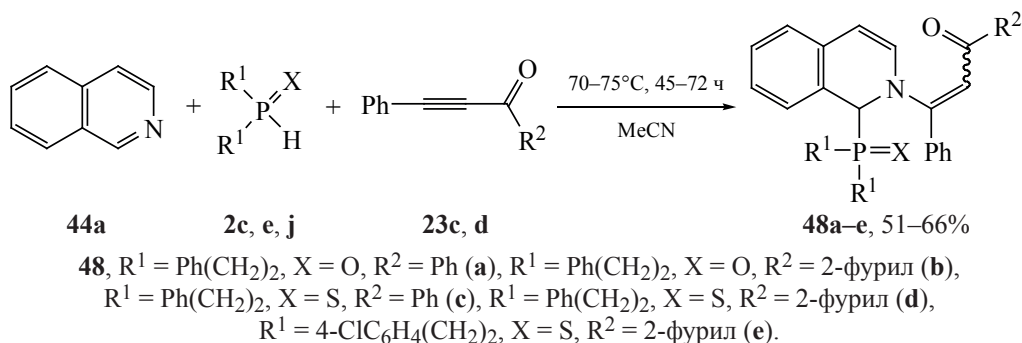
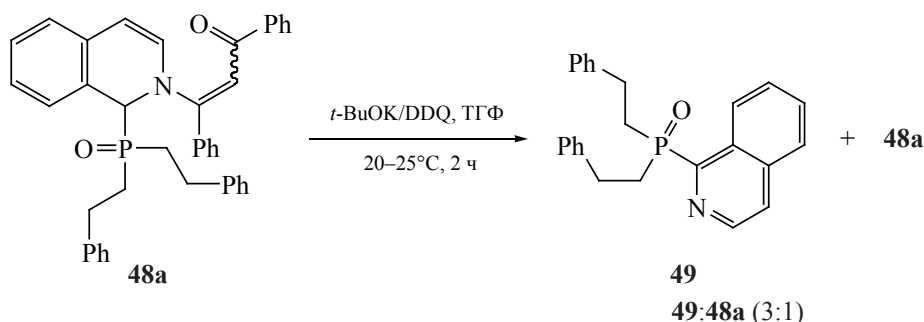


Схема 37



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 α -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

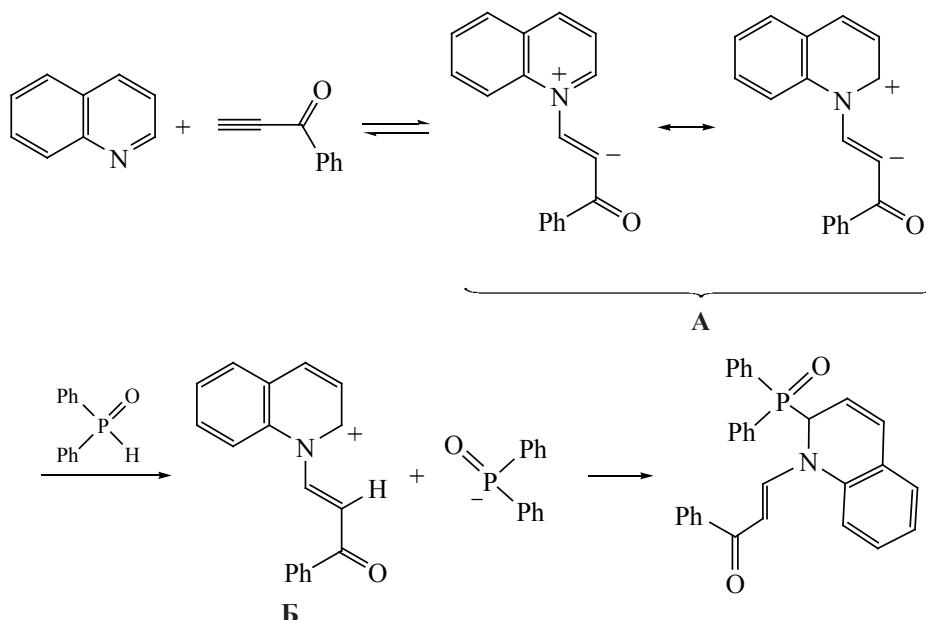
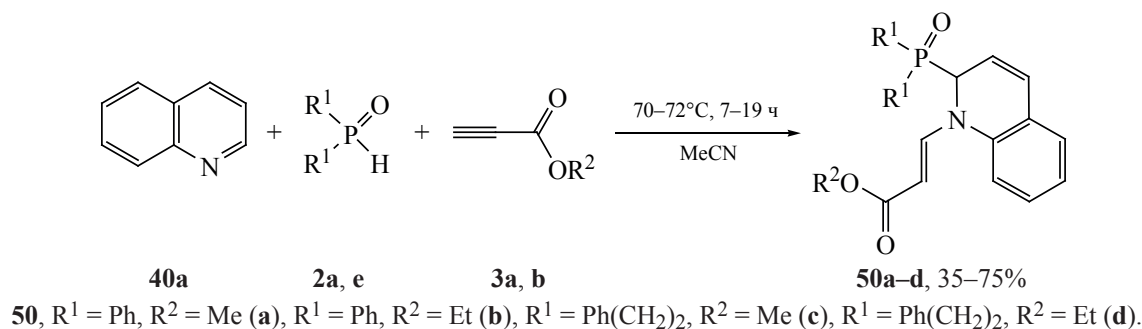


Схема 39



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

Алкилпропиолаты **3a, b** запускают $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ фосфорилирование ($70-72^\circ\text{C}$, 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 фосфонилированные 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

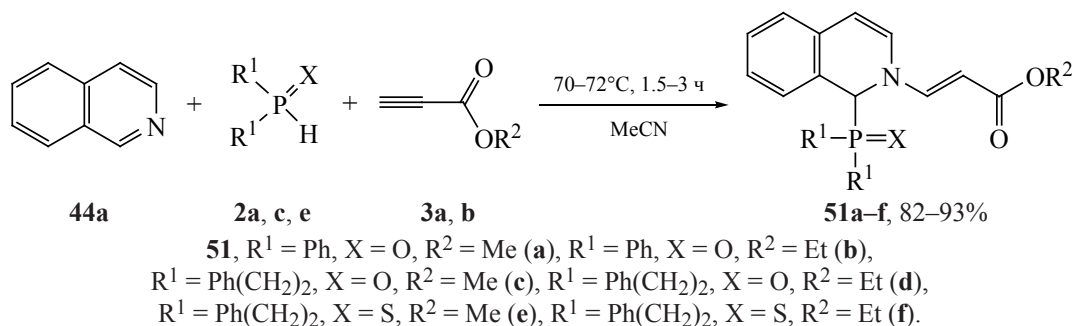


Схема 41

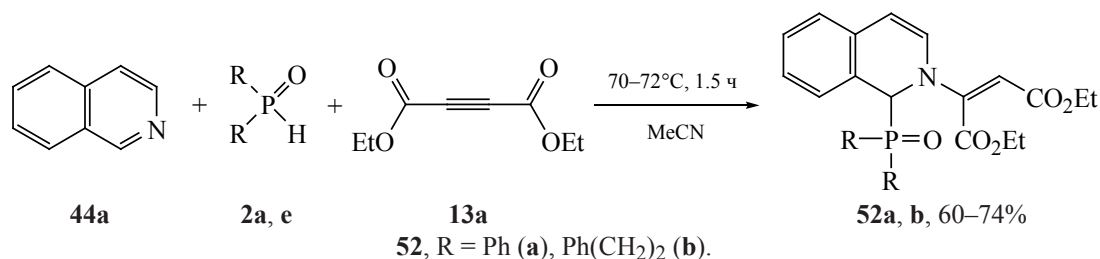


Схема 42

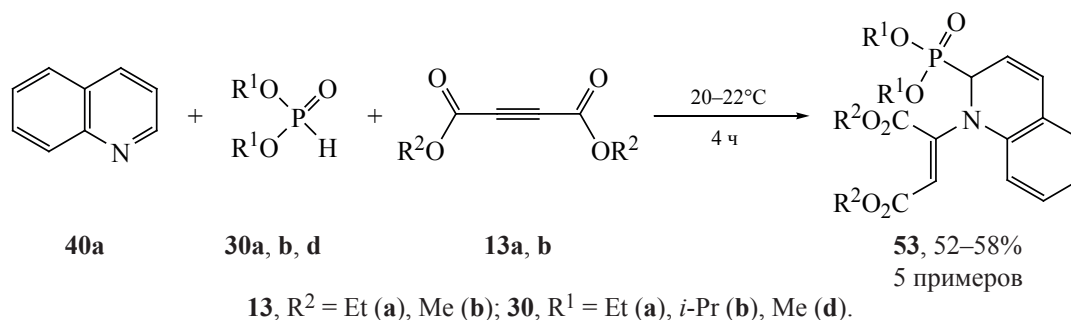
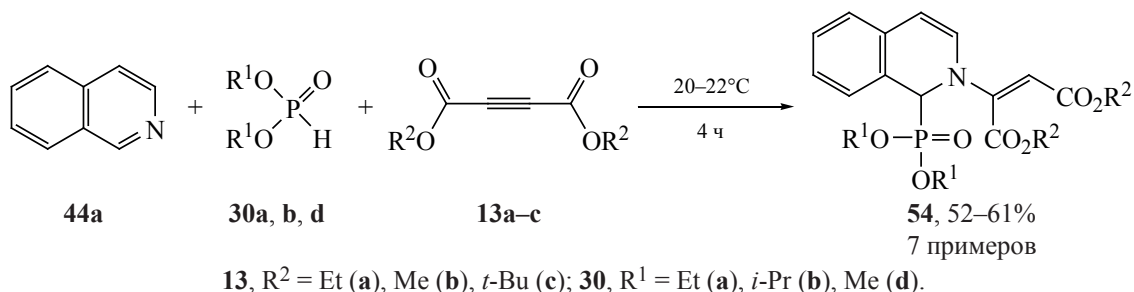


Схема 43



лендикарбоксилатами **13a–c** в отсутствие растворителя при комнатной температуре с образованием 1,2-дигидроизохинолин-1-илфосфонатов **54** с хорошими выходами (схема 43).

Реакция изохинолина **44a** и электрофильных ацетиленов **3a, b** и **13a–c** в присутствии дифенил-*H*-фосфоната **30e** легко (комнатная температура, 2 ч) протекает с образованием соответствующих 1,2-дигидроизохинолинфосфонатов **55a, b** или **56a–c** с выходом 68–90% (схема 44, 45) [71].

Реакция хинина **57** с дифенилфосфиноксидом **2a** в присутствии фууроацетилена **16b** (20–25°C, 6 ч, MeCN) не приводит к *C*-фосфорилированию хинолинового ядра. Вместо этого происходит винилирование гидроксилсодержащего заместителя с образованием продукта **58** и параллельное двойное присоединение фосфиноксида к трой-

ной связи ацетилена с образованием диаддукта **59** (схема 46) [72].

Таким образом, трехкомпонентные реакции между хинолинами или изохинолинами, фосфинхалькогенидами или *H*-фосфонатами и электронодефицитными ацетиленами открывают легкий доступ к представителям нового класса глубоко функционализированных азотсодержащих гетероциклов, которые являются перспективными строительными блоками для разработки лекарств и передовых материалов.

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

Недавно [73, 74] было показано, что промотирующую роль электронодефицитных ацетиленов

Схема 44

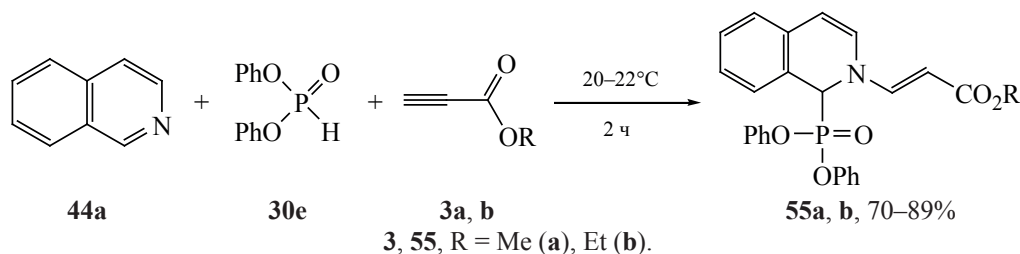


Схема 45

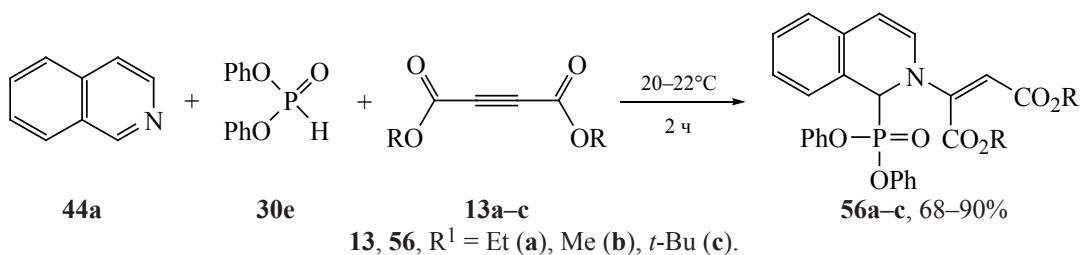
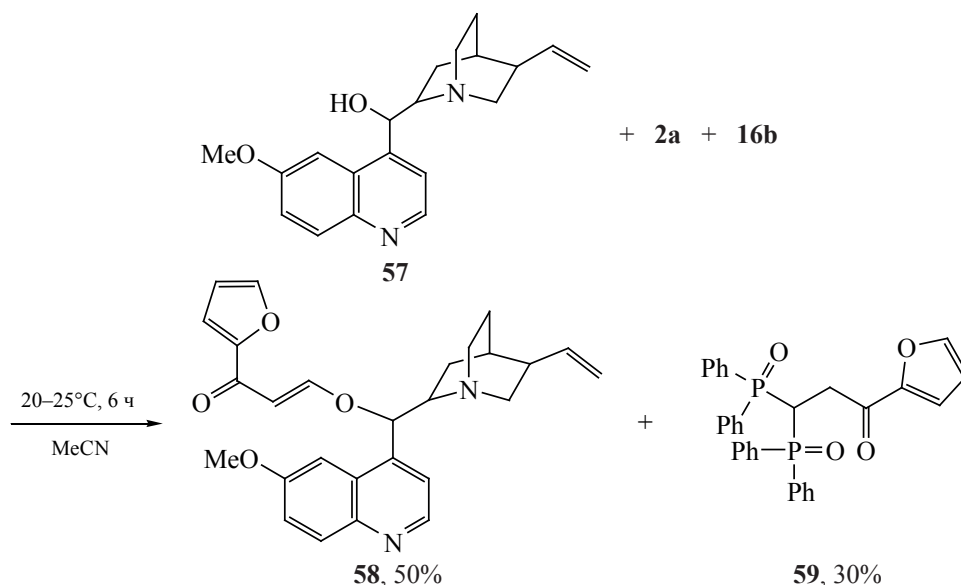


Схема 46



по отношению к хинолиновому ядру в S_N^H 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_N^H 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

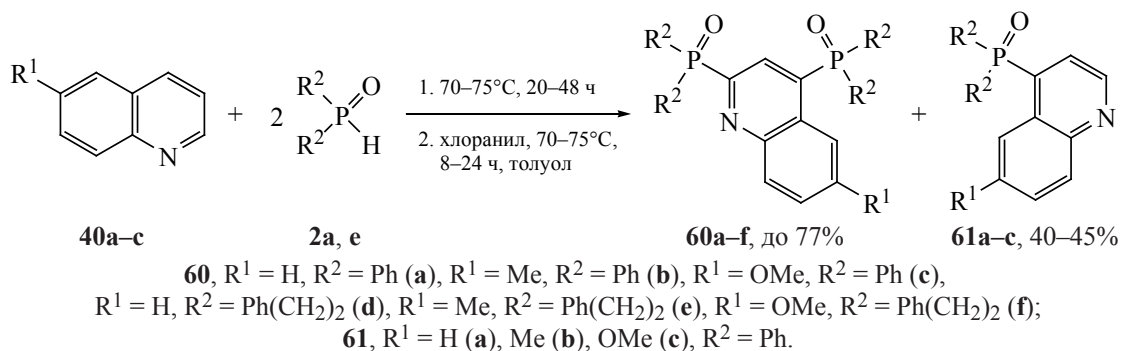
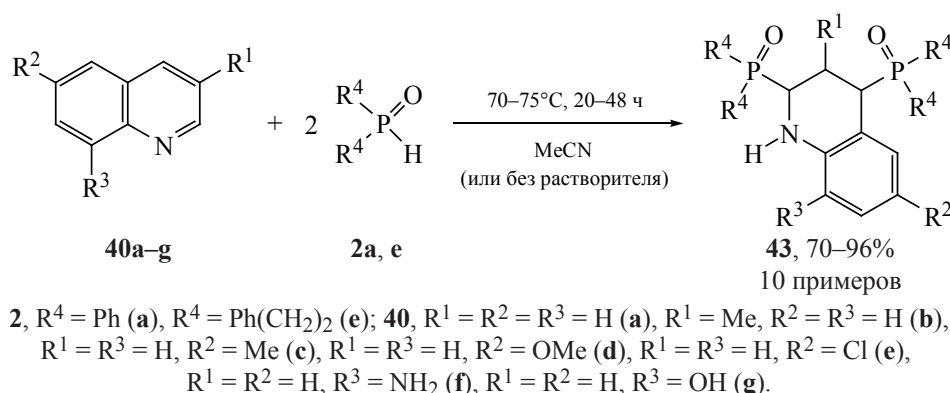


Схема 48



Заместители в хинолиновом кольце незначительно 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** *P*–*H* 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

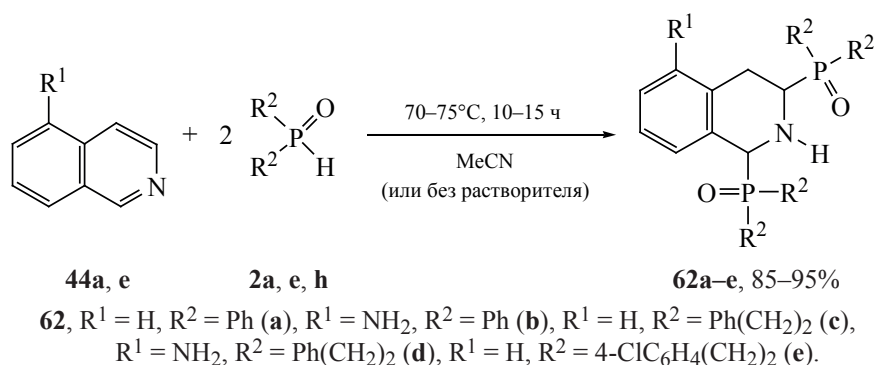


Схема 50

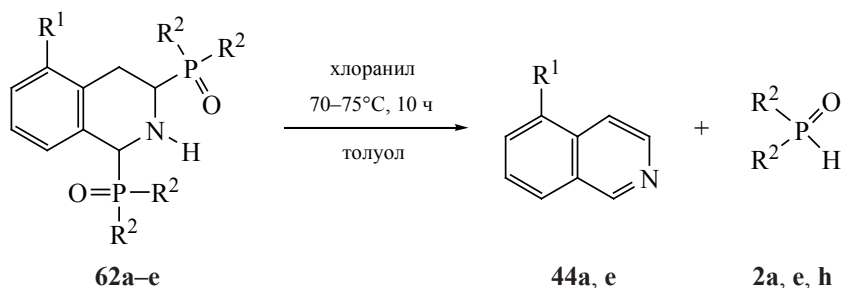
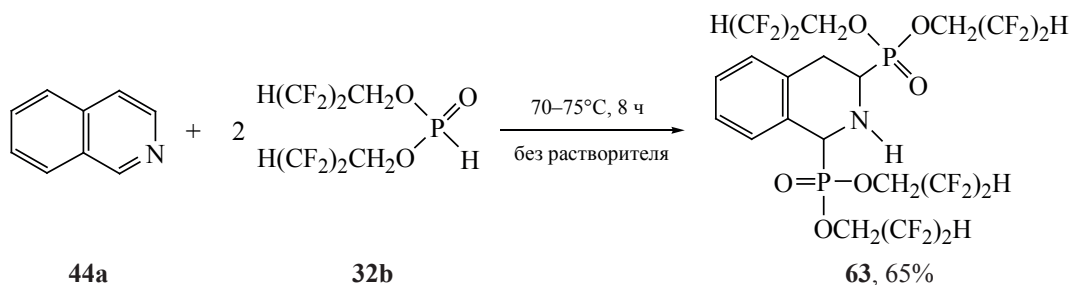


Схема 51



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

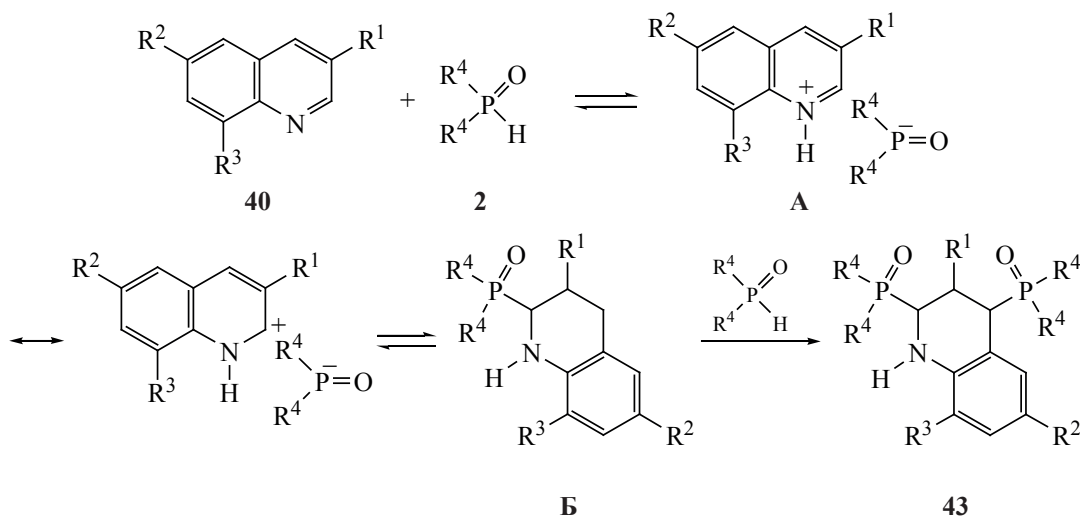


Схема 53

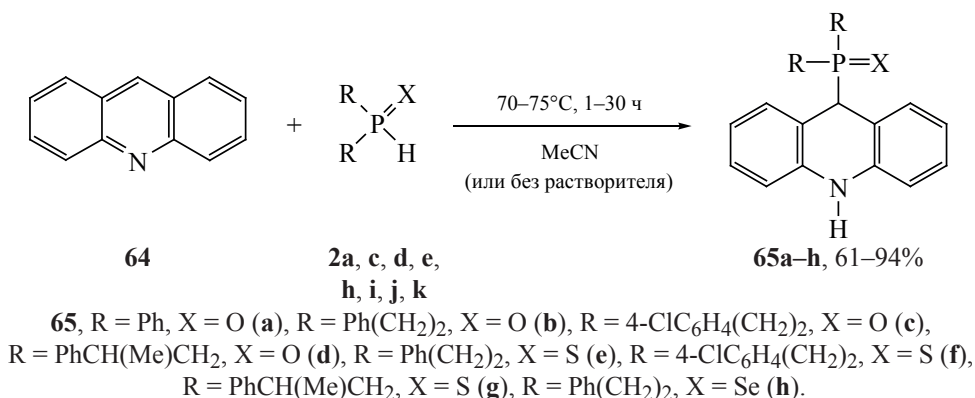
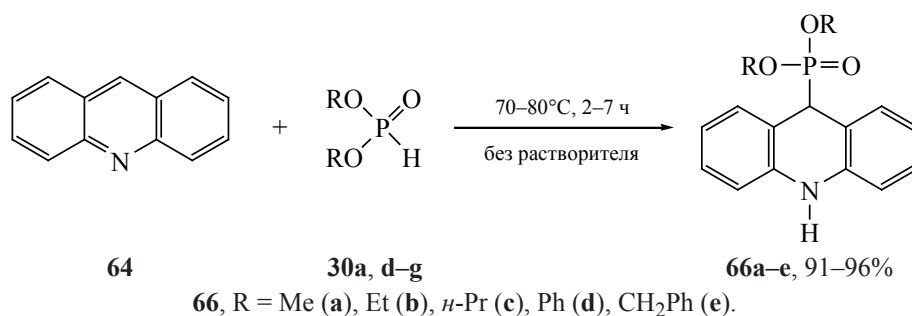


Схема 54



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_N^H 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_N^H реакции в присутствии электронодефицитных

Схема 55

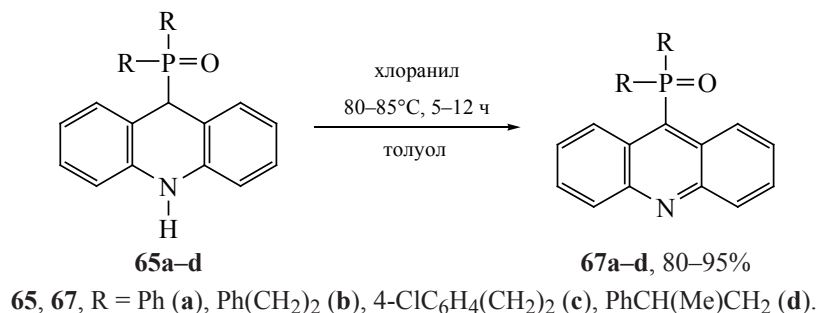
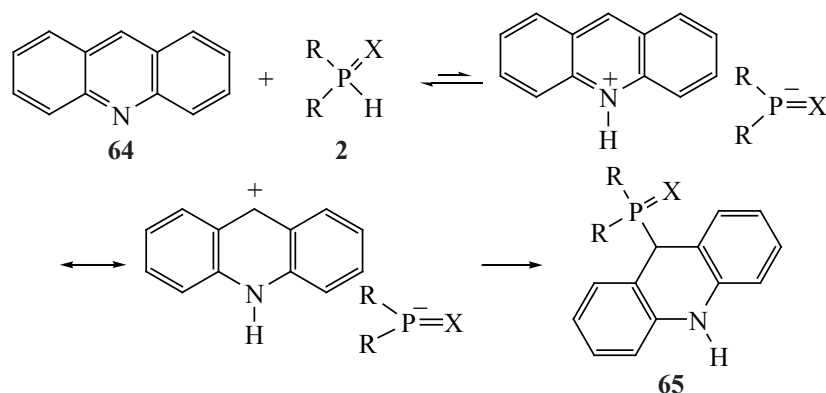


Схема 56



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 **2с**. 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-

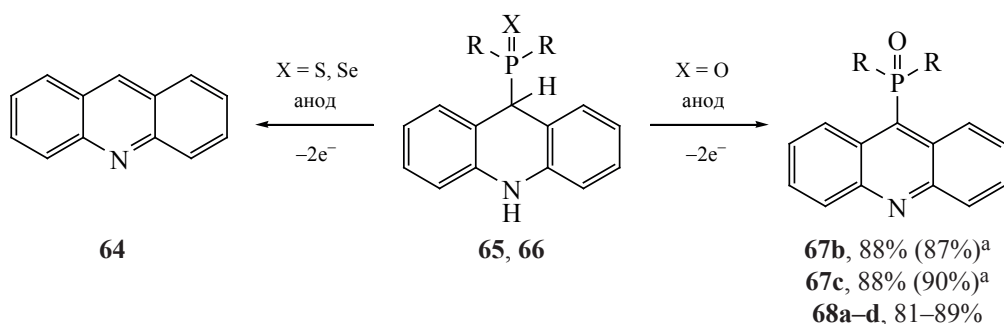
ных цвиттер-ионов. Трехкомпонентные аддукты с метанолом или нитрометаном образуются с выходами 81% [78] и 1–8% [79] соответственно. По-видимому, в этих реакциях ацетилены становятся конкурентными по отношению к протонам из-за более низкой кислотности метанола или нитрометана по сравнению с фосфинхалькогенидами **2** (pK_a 29.9 для MeOH и 17.2 для MeNO₂).

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



^a Выходы при химическом окислении

ловиях (MeCN, 20–25°C, 48–72 ч) со стереоселективным образованием фосфорилированных (*E*)-*N*-ацилвинил-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_N^H 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 бензоилацетилена **16a**: вместо ожидаемой трехкомпонентной реакции протекает стереоселективное присоединение фосфинселенида к тройной связи ацилацетилена с образованием моноаддукта **71 E**-конфигурации (схема 59) [80].

Схема 58

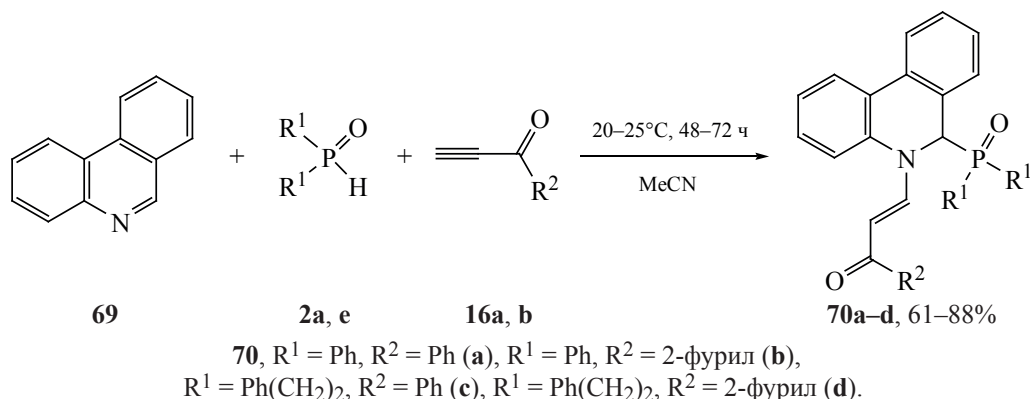
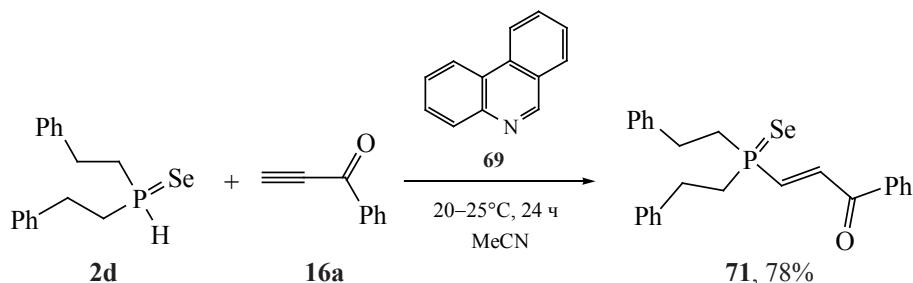


Схема 59



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре систематизированы и обобщены современные данные о нуклеофильном замещении водорода в пиридиновом ядре ($\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ реакция) Р-нуклеофилами (фосфинхалькогениды, *H*-фосфонаты) при содействии электронодефицитных ацетиленов. В этих $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ 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 $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ 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 иницированию нового типа $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ 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
- Fereidoonhezahad 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., Wambuzi M., Kawoozo B., Nabasumba S.B., Mpendo J., Bagaya B.S., Kiwanuka N., Stanisic 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., Shchepochkin 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 Blieck 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 Blieck 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., Saghaie 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. I.* **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