

DOI: 10.12731/2658- 6649-2021-13-6-177-200

УДК 547.82

МЕТОДЫ СИНТЕЗА НИТРОПИРИДИНОВ

*Е.В. Иванова, М.Б. Никишина, Л.Г. Мухторов,
И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко*

Обоснование. Производные пиридина широко применяются в фармацевтике, агрохимии, а также в производстве новых материалов. Пиридиновое и пиперидиновое кольца являются основными структурными фрагментами многочисленных природных алкалоидов, обладающих широким спектром биологической активности. Многие из этих алкалоидов проявляют противораковую активность, а также действие, направленное на лечение неврологических расстройств и других заболеваний, и продолжают быть ценными объектами исследований, стимулирующими открытие новых лекарств. Высокоэффективные методы синтеза различных производных пиридинов и энантиомеров пиперидинов будут продолжать пользоваться высоким спросом. В связи с этим анализ и систематизация основных результатов исследований по синтезу нитропиридинов является актуальной задачей.

Цель. Обобщить и систематизировать основные методы синтеза нитропроизводных пиридина с начала прошлого века и до настоящего времени.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели исследования был произведён обзор научной литературы по основным методам получения нитропиридинов.

Результаты. В данном литературном обзоре представлены результаты экспериментальных исследований по синтезу нитропроизводных пиридина, начиная с первой половины XX в. и до настоящего времени.

Заключение. Таким образом, удалось обобщить накопленный к настоящему дню разрозненный, но достаточно обширный фактический материал, посвященный получению нитропроизводных пиридина. Рассмотрены несколько основных подходов к синтезу, исходя из алифатических соединений, путем нитрования пиридина и его производных, а также окислением аминопиридинов.

Ключевые слова: производные пиридина; синтез нитропиридинов; нитрование производных пиридина

Для цитирования. Иванова Е.В., Никишина М.Б., Мухторов Л.Г., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Методы синтеза нитропиридинов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 6. С. 177-200. DOI: 10.12731/2658- 6649-2021-13-6-177-200

METHODS OF NITROPYRIDINE SYNTHESIS

*E.V. Ivanova, M.B. Nikishina, L.G. Mukhtorov,
I.V. Shahkeldyan, Yu.M. Atroshchenko*

Background. *Pyridine derivatives are widely used in pharmaceuticals, agrochemistry, as well as in the production of new materials. The pyridine and piperidine rings are the main structural fragments of numerous natural alkaloids with a wide spectrum of biological activity. Many of these alkaloids have anticancer and anti-neurological and other medical activities and continue to be valuable research subjects to stimulate drug discovery. Highly efficient methods for the synthesis of various pyridine derivatives and piperidine enantiomers will continue to be in high demand. In this regard, the analysis and systematization of the main results of studies on the synthesis of nitropyridines is an urgent task.*

Purpose. *To summarize and systematize the main methods for the synthesis of pyridine nitro derivatives from the beginning of the last century to the present.*

Materials and methods. *To achieve this goal of the study, a review of the scientific literature on the main methods of obtaining nitropyridines was carried out.*

Results. *This literature review presents the results of experimental studies on the synthesis of pyridine nitro derivatives starting from the first half of the 20th century and up to the present time.*

Conclusion. *Thus, it was possible to summarize the scattered but rather extensive factual material accumulated to date on the preparation of pyridine nitro derivatives. Several main approaches to the synthesis are considered, starting from aliphatic compounds, by nitration of pyridine and its derivatives, as well as by oxidation of aminopyridines.*

Keywords: *pyridine derivatives; synthesis of nitropyridines; nitration of pyridine derivatives*

For citation. *Ivanova E.V., Nikishina M.B., Mukhtorov L.G., Shahkeldyan I.V., Atroshchenko Yu.M. Methods of nitropyridine synthesis. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 6, pp. 177-200. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-177-200*

Введение

Известно, что пиридин и его производные – это широко востребованные гетероциклические соединения в таких областях науки и промышленности как фармацевтическое, агрохимическое производство, разработка и получение новых материалов [26, 29]. Пиридин и пиперидин входят в качестве основного структурного фрагмента в состав многочисленных

природных БАВ (рис. 1). Многие из них представляют собой алкалоиды с широким спектром биологических свойств [12]. Последние проявляют противораковую активность, используются при лечении болезней ЦНС, сердечнососудистых и других заболеваний. Поэтому они представляют собой ценность в качестве объектов научных исследований, особенно в целенаправленном поиске новых лекарственных препаратов [30, 36].

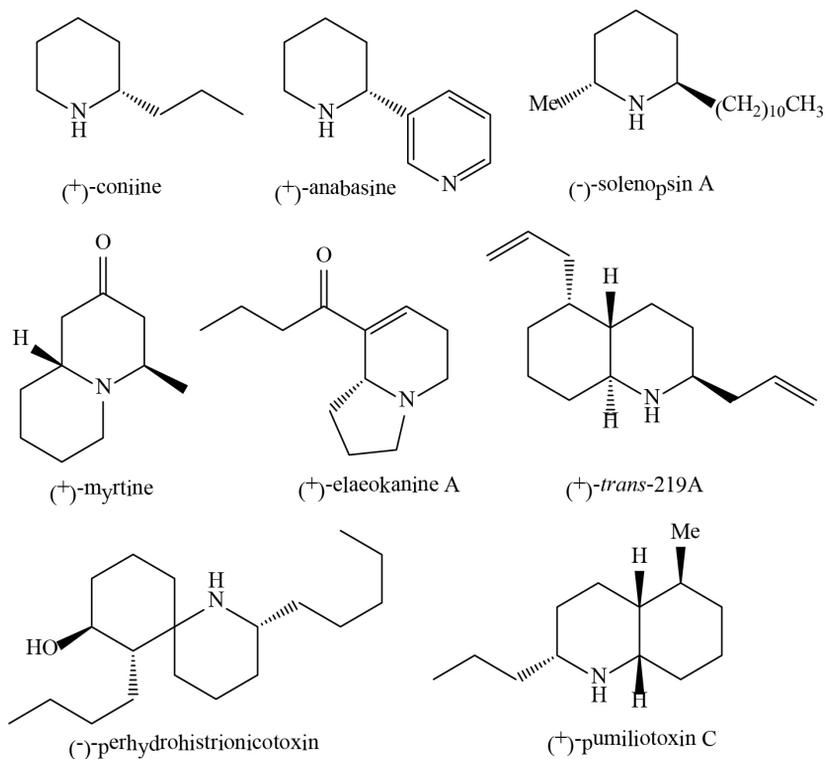


Рис. 1. Пиперидин-содержащие природные вещества

Кроме того, производные пиридина являются исходными веществами для получения таких насыщенных структур, как пиперидины, тетрагидро- и дигидропиперидины [19]. Последние в свою очередь являются промежуточными продуктами в синтезе различных БАВ и NADH-моделей. Реакции восстановления дигидро- и тетрагидропиперидинов широко используются для получения пиперидинов [20].

В связи с высокой значимостью оптических изомеров пиперидинов и производных пиридина, высокоселективные и продуктивные методы их синтеза не теряют своей актуальности до настоящего времени и продолжают оставаться одной из важнейших задач органического синтеза [36].

Цель работы

Обобщить и систематизировать основные методы синтеза нитропроизводных пиридина с начала прошлого века и до настоящего времени.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели был произведён обзор научной литературы по методам получения нитропиридинов. Основное внимание уделялось научным статьям, а также патентам, в которых описывались основные результаты российских и зарубежных исследований в синтезе нитропроизводных пиридина.

Результаты исследования и их обсуждение

К сегодняшнему дню написано большое количество трудов, описывающих способы получения и химические свойства различных производных пиридина, но конкретно нитропиридинам посвящены лишь отдельные, разрозненные публикации. Поэтому в данном обзоре была собрана и систематизирована основная информация по синтезу нитропиридинов с начала прошлого столетия и до настоящего дня.

Синтез нитропиридинов

1. Получение нитропиридинов из алифатических соединений

Работы по поиску эффективных способов получения нитропиридинов, исходя их алифатических соединений, были начаты еще в середине прошлого столетия. Так, Фанта П.Е. разработал методику синтеза 3-этил-2-метил-5-нитроникотината из этил-2-аминокротоноата с натрий-нитромалонового альдегида (схема 1). Образующийся при конденсации продукт подвергают восстановлению с образованием amino- и гидроксиминопроизводных [32].

Исследованием реакции конденсации 2,2-динитроэтилата калия с муравьиным альдегидом, диоксидом азота и разбавленной серной кислотой занимались Гандерман и Алес. В результате ими было установлено, что при этом образуется 2,4,6-тринитропирдин-1-оксид (схема 2) [31].

Схема 1

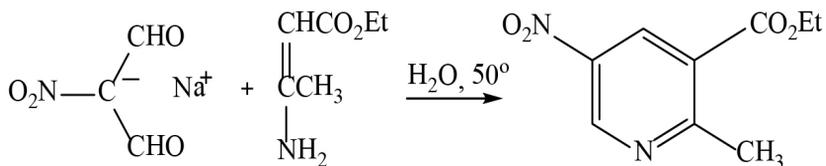
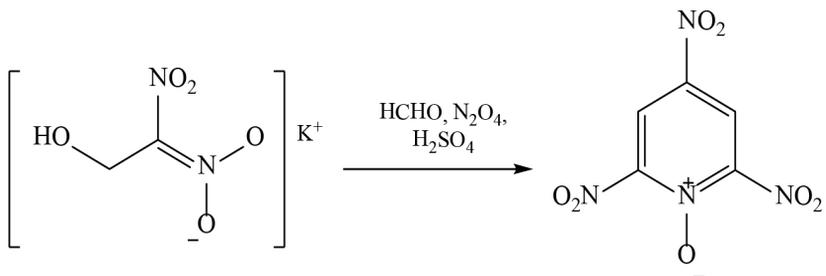


Схема 2



2. Нитрование пиридина и его гомологов

При нитровании незамещенного пиридина, за счет основных свойств последнего, происходит взаимодействие с нитрующей смесью с образованием солей пиридиния. Это, в свою очередь, приводит к снижению электронной плотности в пиридиновом цикле и значительному затруднению реакций электрофильного замещения. Поэтому нитрование приходится проводить в жестких условиях.

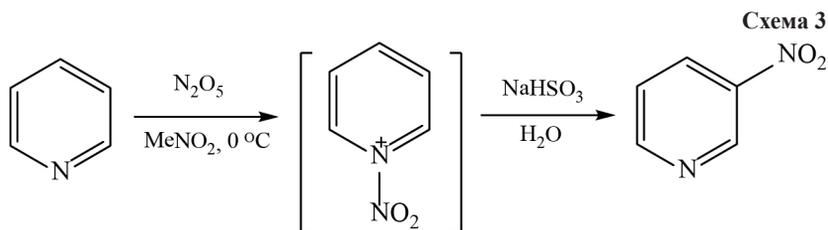
Впервые, напрямую, с 15%-ным выходом, 3-нитропиридин из пиридина получил Фридель в 1912 году [8]. Синтез протекал при 330°C, в качестве нитрующих агентов он использовал KNO_3 в H_2SO_4 (конц.). Позже Кирпал и Рейтер безуспешно попытались воспроизвести данный эксперимент [22], получив 3-нитропиридин с выходом лишь около 1 %. Однако, они установили, что данную реакцию можно катализировать при помощи металлического железа.

ДенХертог и Оверхофф также попробовали пронитровать пиридин по описанной выше методике, но в результате они получили смесь, состоящую из 2- и 3-нитропиридинов [15]. Причем концентрация 2-нитропиридина повышалась при увеличении температуры.

Под действием оксида азота (IV) пиридин нитруется в 3-нитропиридин активнее, при гораздо более низкой температуре (около 120°C). Однако, в

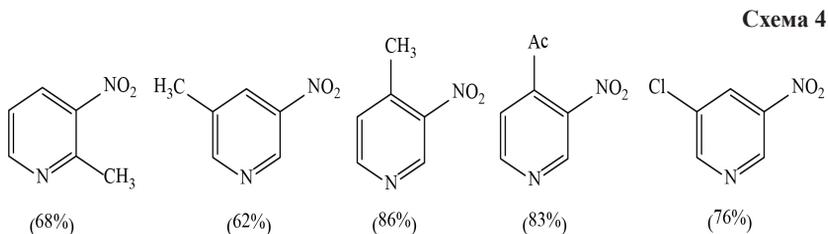
случае нагревания до 300 °С следует проявлять особую осторожность из-за высокой опасности взрыва. Такая опасность существует также и при комнатной температуре, но при использовании жидкого NO₂.

В начале XXI в. группа исследователей под руководством Бака синтезировали 3-нитропиридина из пиридина [9] с выходом более 75%. Подробная методика данного синтеза описана в статье [38] (схема 3).



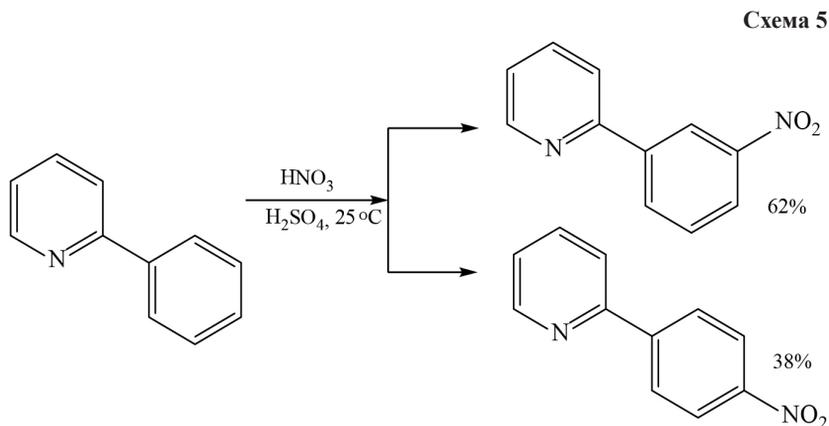
Сузуки с коллегами [33] занимались аналогичным синтезом, однако повысить выход реакции нитрования пиридина удалось только Катрицкому с сотрудниками, которые получили 3-нитропиридин по данной реакции с выходом 83% [21].

Алкильные заместители, обладая положительным индуктивным эффектом, облегчают электрофильную реакцию нитрования алкил-производных пиридинов. Так, рассматривая, 2-метил-, 2,6-диметил- и 2,4,6-триметил пиридин, можно сделать вывод, что последний нитруется легче всех. Группой исследователей во главе с Катрицким удалось с высоким выходом синтезировать метил-, ацил- и хлорпроизводные 3-нитропиридина. Для этого ими предложено было использовать систему азотная кислота/трифторуксусный ангидрид [21] (схема 4).



Электронакцепторное влияние гетероатома азота в пиридиновом кольце можно наглядно проиллюстрировать при нитровании фенилпиридинов. В данном случае электрофильное замещение идет только по бензольно-

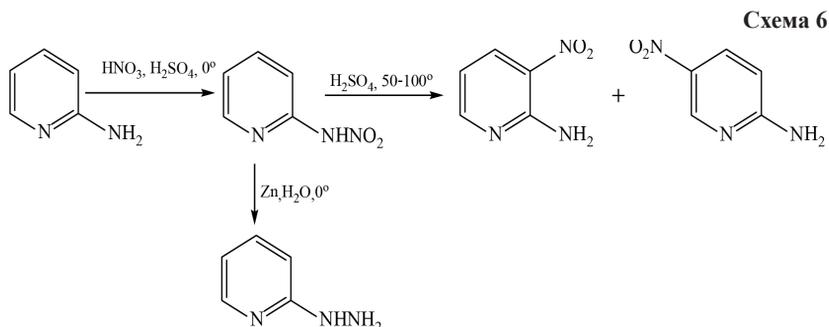
му циклу. Например, при взаимодействии 2-фенилпиридина с нитрующей смесью при 25°C образуются следующие продукты [6] (схема 5):



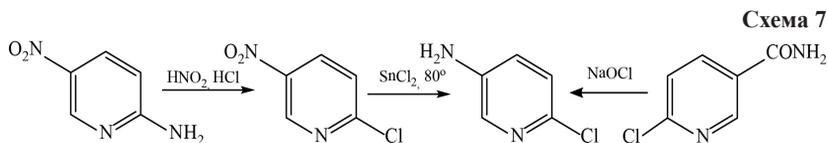
3. Нитрование amino- и гидроксипроизводных пиридина

Нитрование аминопроизводных пиридина за счет электронодонорного эффекта аминогруппы протекает очень легко и с высокими выходами.

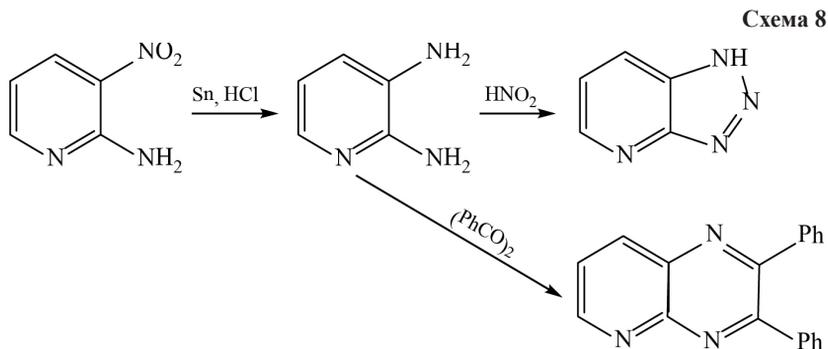
Так 2-аминопиридин легко взаимодействует с нитрующей смесью даже при низкой температуре. Продуктом реакции выступает 2-нитроаминопиридин, нагревание которого до 50-100°C с H_2SO_4 (конц.), в свою очередь, приводит к перегруппировке и дает 2-амино-3-нитро- и 2-амино-5-нитропиридины (схема 6) [7]. Интересно отметить, что при прямом нитровании при высокой температуре также образуются изомерные нитроаминопиридины.



Чичибабин и Разоренов синтезировали гидразинопиридин путем гидрирования нитроаминопиридина [7]. (схема 6). Также они доказали строение образующихся нитро-2-аминопиридинов. Для этого они синтезировали 5-амино-2-хлорпиридин двумя способами: из 2-амино-5-нитропиридина и из 6-хлорникотинамида уже известным методом (схема 7).



А изомерный 2-амино-3-нитропиридин они восстановили в 2,3-диаминопиридин, строение которого доказали специфическими для *o*-диаминов реакциями (схема 8) [27]:



Интересно отметить, что образующиеся в результате нитрования диаминопиридинов нитроаминопиридины изомеризуются в 2-амино-3,5-динитропиридин [7]. Данную особенность можно проиллюстрировать на примере 2-(*N*-метиламино)пиридина (схема 9). Кроме того в данной реакции параллельно происходит образование 2-(*N*-нитрозо-*N*-метиламино)пиридина.

При нитровании 1,2-дигидро-2-имино-1-метилпиридина в мягких условиях образуется нитрамид, который, претерпевая внутримолекулярную перегруппировку, превращается в 2-(*N*-метиламино)-5-нитропиридин (схема 10).

Продуктами реакции нитрования 6-амино-5-этил-2-метилпиридина выступают нитроамин и 3-нитроизомер, однако, образующийся нитроа-

мин далее не изомеризуется. Также происходит и при нитровании 3-аминопиридина: образующийся нитроамин не изомеризуется, но гидролизуется, в результате чего был выделен 3-гидроксипиридин [27].

Схема 9

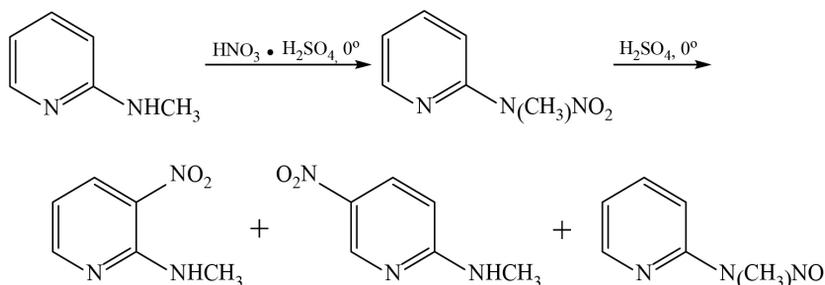
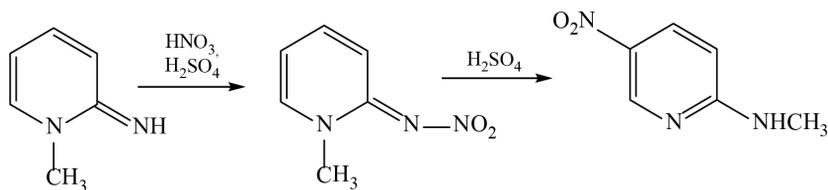
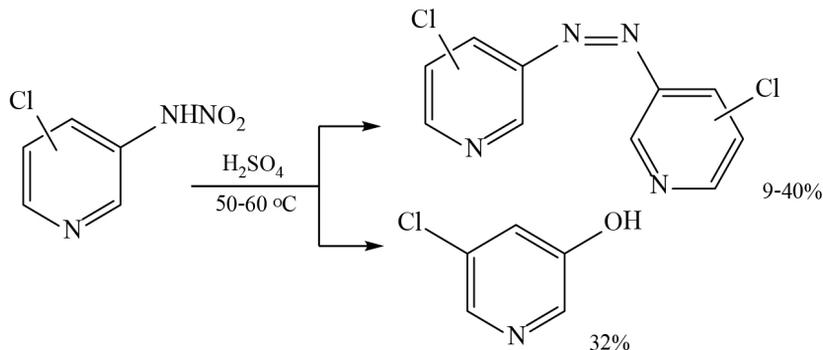


Схема 10



Аналогично 4- и 2-хлор-3-нитроаминопиридины были подвергнуты изомеризации с образованием симметричных азопиридинов. При этом 5-хлор-3-нитроаминопиридин в тех же условиях дает 5-хлор-3-оксипиридин (схема 11).

Схема 11



При нитровании 3-(*N*-метиламино)пиридина при низкой температуре, как и следовало ожидать, получается нитроамин, который затем под действием серной кислоты изомеризуется в 3-(*N*-метиламино)-2-нитропиридин (схема 12).

При взаимодействии с нитрующей смесью 2,2'-дипиридиламина при комнатной температуре образуется смесь моно- и полинитросоединений. Следует отметить, что при понижении температуры нитрования до 0°C доминирующим продуктом становится 5-нитро-2,2'-дипиридиламин, а при нагревании до 100°C в результате реакции были выделены 3,3'- и 5,5'-динитро-2,2'-дипиридиламины. Под действием H₂SO₄ (конц.) нитрат 4,4'-дипиридиламина дает 3-нитро-4,4'-дипиридиламин, а при обработке свободного амина нитрующей смесью образуется 3,3'-динитро-4,4'-дипиридиламин [24]. При нитровании 2,2'-диамино-5,5'-бипиридина на холоду можно выделить даже тетранитропродукт.

ОН-группа, являясь *орто*-, *пара*-ориентантом, облегчает реакции электрофильного замещения. Например, 2-гидроксипиридин легко нитруется, в положения 3- и 5-, давая два соответствующих изомера (схема 13).

Схема 12

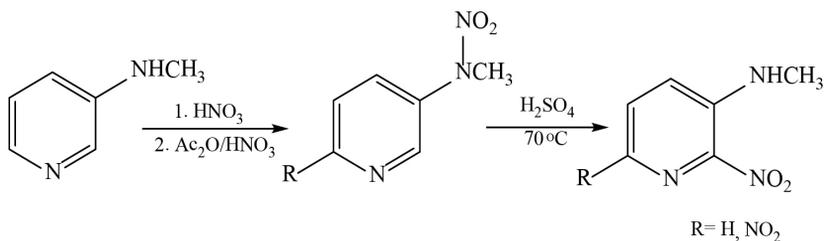
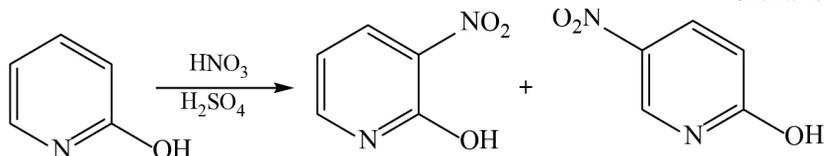


Схема 13



Так, Чичибабин и Шапиро получили 3,5-динитро-2-гидроксипиридин при нитровании 2-гидроксипиридина избытком нитрующей смеси [5]. Позже Берри, Невболдом и Спринг [35], проведя описанный синтез, получили смесь нагреваемых солей 2-гидрокси-3-нитропиридина и 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. Японские химики Такахаши и Ямамото также изучали реакцию

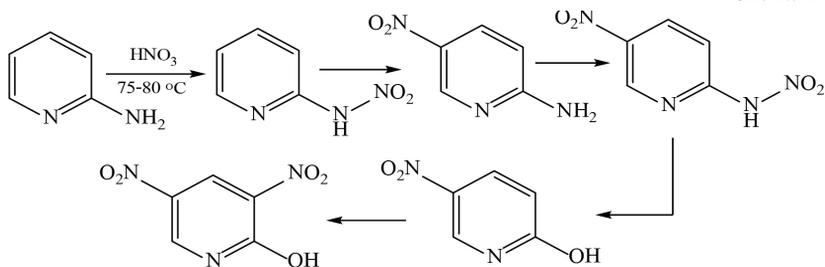
нитрования 2-гидроксипиридина [34]. При этом они получили соединение с температурой плавления 289°C , как и Чичибабин с Шапиро. В результате дальнейших исследований было показано, что при нитровании смеси 2-гидрокси-3-нитропиридина и 2-гидрокси-3,5-динитропиридина образуется вещество с температурой плавления 175°C , представляющее собой динитро-соединение. Плэжек [2] синтезировал 2-гидрокси-3,5-динитропиридин, и, измерив его температуру плавления, получил значение в 176°C , доказав тем самым правильность выводов Берри, Невболда и Спринга. Кроме того, из полученного 2-гидрокси-3,5-динитропиридина им был синтезирован известный ранее 3,5-диаминопиридин, что окончательно разрешило все сомнения.

Башкир Э. А. разработал эффективную методику лабораторного способа получения 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с выходом 83%. Для этого 2-гидроксипиридин нитровали дымящей азотной кислотой в 27%-ом олеуме, поддерживая температуру $80-85^{\circ}\text{C}$ нагреванием на водяной бане [5].

Более простым и доступным является синтез 2-гидрокси-3,5-динитропиридина из 2-аминопиридина. Данный метод был разработан группой отечественных ученых под руководством Фаляхова И.Ф и позволяет получить целевой продукт с выходом около 80%. Синтез ведут в течение 3-х часов, температура реакции - $75-85^{\circ}\text{C}$, в качестве нитрующего агента используется концентрированная азотная кислота (схема 14).

Интересно отметить, что молекула 3-гидроксипиридин гораздо более лабильна в условиях реакции нитрования, чем вышеупомянутое 2-гидроксипроизводное. Так, уже при нагревании свыше 50°C пиридиновый цикл 3-гидроксипиридина разрушается. В литературе имеются данные о нитровании 3-гидроксипиридина с образованием единственного мононитропроизводного 3-гидрокси-2-нитропиридина, выход которого не более 50% [17].

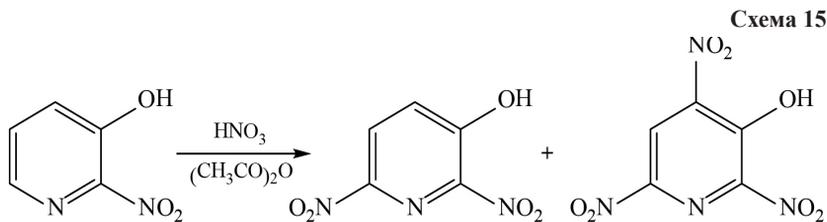
Схема 14



Полученный 3-гидрокси-2-нитропиридин при дальнейшем нитровании в жестких условиях (дымящая HNO_3 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$) образует с невысо-

ким выходом динитропродукт (3-гидрокси-2,6-динитропиридин). Авторы исследования отмечают, что параллельно в данных условиях образуется 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридин. Ведель и Мурманн, занимаясь нитрованием 3-ацетоксипиридина, выделили 3-гидрокси-2-нитропиридин, который образуется в результате гидролиза нитропродукта [38].

Продолжая свои исследования по нитрованию, Фаляхов И.Ф. с коллегами разработали методику синтеза 3-гидрокси-2-нитропиридина из 3-гидроксипиридина. В своих публикациях они отмечают, что процесс идет активнее и легче, чем с 2-гидроксиизомером [1]. При дальнейшем нитровании 3-гидрокси-2-нитропиридина под действием дымящей HNO_3 в $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и мягком нагревании до 30-50 °С им удалось получить 3-гидрокси-2,6-динитро- и 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридин, соотношение которых варьируется в зависимости от условий от условий проведения реакции (схема 15). Так, тринитропродукт может образовываться с выходом от 40 до 70% [1].

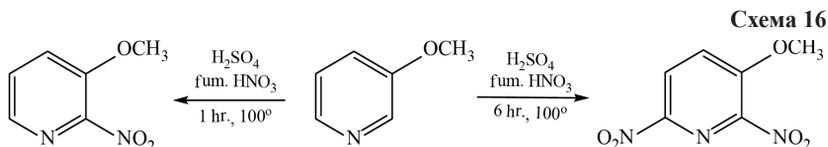


При обработке нитрующей смесью 4-гидроксипиридина, как и следовало ожидать, образуются продукты моно- и ди- замещения: 4-гидрокси-3-нитро-пиридин и 4-гидрокси-3,5-динитропиридин. Подобным образом 2,4- и 2,6-пиридиндиолы нитруются в положение 3.

2-Метоксипиридин достаточно эффективно, с высоким выходом нитруется при 100°C в положение 5 [28]. Нитрование же 1-метил-2-(*1H*)-пиридина не дает соответствующего 5-нитропроизводного, из чего можно сделать вывод, что в данном случае не происходит внутримолекулярная перегруппировка, по аналогии с пиридонимином.

В результате нитрования 3-Алкоксипиридинов при 20 °С образуются мононитропродукты. Например, Кенигс с сотрудниками, нитруя 3-этоксипиридин, получил мононитропроизводное, которое было определено как 3-этокси-6-нитропиридин [23]. Немного позже Ден Хертог, исследовав структуру данного соединения, показал, что в результате синтеза был получен продукт замещения по положению 2 (3-этокси-2-нитропи-

ридин) [14]. Бернштейн с коллегами исследовали продукты нитрования 3-метоксипиридина, в зависимости от условий протекания реакции [11]. В результате они смогли выделить продукты моно- и ди- замещения: 3-метокси-2-нитропиридин и 3-метокси-2,6-динитропиридин (схема 16).



Нитрование диалкоксипроизводных, за счет большего положительного мезомерного эффекта, идет еще активнее и с достаточно высоким выходом. Например, в результате нитрования 3,5-диэтоксипиридина в мягких условиях Кенигсу с сотрудниками удалось синтезировать 3,5-диэтоккси-2,6-динитропиридин с выходом около 60% [28], в то же время Ден Хертог в тех же условиях получил продукт монозамещения [16].

При исследовании реакций нитрования галогенпроизводных пиридина, было показано, что лишь 3-замещенные соединения нитруются, давая 3-галоген-5-нитропиридины. Де Селмс воспроизводя нитрование 2-метил-3-гидроксипиридина и 2-хлор-3-пиридинола, получил нитропроизводные, по положениям 4 и 6. Он показал, что продуктом нитрования 3-гидроксипиридина является 3-гидрокси-2-нитропиридин и 3-гидрокси-2,6-динитропиридин [13]. Продемонстрированное им образование 4-нитропродукта в целом не является характерным, за исключением нитрования пиридин-1-оксидов.

4. Особенности нитрования пиридин-1-оксидов

Можно выделить две наиболее значимые группы исследователей, занимавшихся нитрованием пиридиноксидов: Очиаи в Японии и Ден Хертог в Европе. Как показали результаты проведенных под их руководством исследований, пиридиноксиды нитруются легче соответствующих пиридинов и с более высоким выходом. При этом в качестве основного продукта выделяются 4-нитропиридин-1-оксиды, в качестве побочного также образуется и 2-нитропроизводное, которое сразу же подвергается дезоксигенированию. Замещенные пиридин-1-оксиды также легко вступают в данную реакцию, за исключением тетраметилпроизводных. 4-Оксипиридин-1-оксид нитруется, давая как моно-нитропродукты (по положению 3), так и продукты двойного замещения (3,5-динитропроизводные) [4].

Интересно отметить, что основным продуктом нитрования в мягких условиях 2-(*N,N*-диметиламино)пиридин-1-оксида является исключительно 2-(*N,N*-диметиламино)-5-нитропиридин-1-оксид. Продукт замещения по положению 4, по-видимому не образуется даже в следовых количествах.

Имея в своем составе две электронодонорные алкокси-группы, 3,5-диэтоксипиридин-1-оксид легко нитруется в положение 2, реакция протекает в мягких условиях. В более жестких условиях образуется динитропродукт 3,5-диэтокси-2,6-динитропиридин. 4-Нитропроизводное образуется только при наличии одной алкоксигруппы в пиридиновом цикле [4].

Для перевода пиридин-оксидов в свободные пиридины, используют такие дезоксигенирующие агенты, как трихлорид фосфора, трихлорид серы, тионилхлорид и ацетилхлорид. Например, реакцию нитрования пиридин-оксида с образованием 4-нитроизомера пиридина проводят в присутствии PCl_3 в хлороформе. Однако, дополнительно, наряду с 4-нитропиридином, из реакционной смеси были выделены такие побочные продукты, как 4-хлорпиридин и 1-(4-пиридил)-4(*1H*)-пиридон [18].

Кронке и Шеферг предложили в описанной выше реакции использовать в качестве дезоксигенирующего средства нитрозилсерную кислоту [25]. Это позволило повысить выход целевого продукта до 90%, тогда как при использовании трихлорида фосфора в хлороформе выход был около 70%.

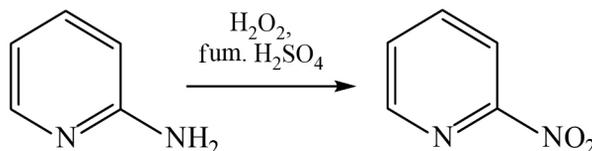
Помимо этого, Кронке и Шеферг показали, что реакции нитрования и дезоксигенирования могут протекать одновременно [3]. Например, при действии на пиридин-1-оксид нитрующей смесью (H_2SO_4 конц./ HNO_3 дым.) при нагревании до 130°-165°С им удалось выделить 4-нитропиридин с выходом 71%. Кроме того, доказательством параллельного протекания реакций нитрования и дезоксигенирования могут служить синтез 4-нитро-3-метилпиридина из 3-метилпиридин-1-оксида с выходом 81%, а также синтез 3-бром-4-нитропиридина из 3-бромпиридин-1-оксида. Последний синтез протекает с выходом 75%, в качестве нитрующего агента применяют оксид азота в серной кислоте, реакцию ведут при нагревании от 150° до 200°С.

Однако кислород пиридин-оксида сохраняется нитровании в более мягких условиях. Так, Талик Т. и Талик З. синтезировали 3-хлор-4-нитропиридин-1-оксид с выходом около 85% и 3-иод-4-нитропиридин-1-оксид с выходом 55-56%, используя нитрующую смесь при температуре кипящей водяной бани [3].

5. Окисление аминопиридинов

Еще одним эффективным методом получения нитропроизводных пиридинов является окисление их аминопроизводных. Например, в качестве окислителей для 2-нитропиридина и его гомологов широко применяются пероксид водорода и серная кислота (схема 17).

Схема 17



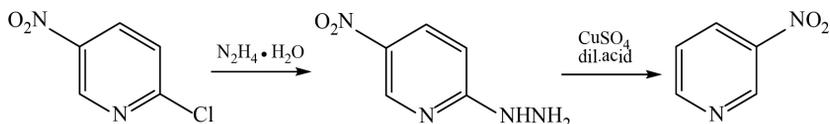
Вон Шик, Бинц и Шульц, исследуя реакции окисления аминопиридинов, получили соответствующие 3-нитропроизводные из 3-аминопиридина и 3-пиридиндиазония сульфата [37].

4-Нитропродукт был получен при окислении 4-аминопиридина с высоким выходом. Однако способ синтез данного нитросоединения из 4-нитропиридин-1-оксида является более легким и эффективным. Перокситрифторацетилловую кислоту применяют для окисления 2-аминопиридина и 2-амино-5-бромпиридина до соответствующих 2-нитропиридин-1-оксида и 5-бром-2-нитропиридин-1-оксида. Однако данные реакции идут с низким выходом [27].

6. Реакции элиминирования в синтезе нитропиридинов

Реакцию элиминирования можно проиллюстрировать на следующем примере. Полученный из 2-хлор-5-нитропиридина 2-гидразино-5-нитропиридин можно дезаминировать с образованием соответствующего 4-нитропроизводного (схема 18) [27].

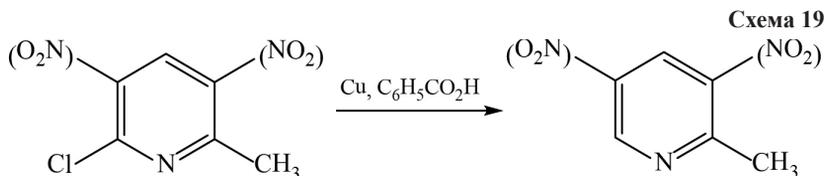
Схема 18



В тех же условиях при дезаминировании 2-гидразино-3,5-динитропиридина образуется 3,5-динитропиридин.

Баумгартен, Су и Кригер для получения производных нитрометилпиридинов осуществили элиминирование галогена и гидразиногруппы [10].

Метод Смита (схема 19) позволяет получить нитропиридины с выходом от 27 до 80%. Он заключается в элиминировании атома галогена под действием медно-бензойных кислот при нагревании до 160-180°C [10]. 2-Алкил-5-нитропиридин был получен при температуре 110°C из алкил-5-пиридинмалонового эфира под действием серной кислоты.



Заключение

Таким образом, удалось обобщить накопленный к настоящему дню разрозненный, но достаточно обширный фактический материал, посвященный получению нитропроизводных пиридина. Рассмотрены несколько основных подходов к синтезу, исходя из алифатических соединений, путем нитрования пиридина и его производных, а также окислением аминопиридинов.

Список литературы

1. Гильманов Р.З., Фаляхов И.Ф., Хайрутдинов Ф.Г., Гильманова Т.Б., Петров Е.С. Изучение нитрования 3-гидроксипиридинон // Вестник Казанского технологического университета. 2013. С. 32-33.
2. Гильманов Р.З., Фаляхов И.Ф., Хайрутдинов Ф.Г., Собачкина Т.Н., Петров Е.С. Поведение 3-аминопроизводных пиридина в реакции нитрования // Вестник Казанского технологического университета. 2012. С. 41-43.
3. Гильманов Р.З., Фаляхов И.Ф., Хайрутдинов Ф.Г., Никитин В.Г., Петров Е.С., Николаев Е.А. Особенности нитрования N-окисей пиридина // Вестник Казанского технологического университета. 2014. С. 19-20.
4. Гильманов Р.З., Фаляхов И.Ф., Хайрутдинов Ф.Г., Собачкина Т.Н., Николаев Е.А. Поведение метоксипроизводных N-окиси пиридина в реакции нитрования // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т.17. Вып.13. С. 80-82.
5. Фаляхов И.Ф., Гильманов Р.З., Хайрутдинов Ф.Г., Большакова Т.Г., Ахтямова З.Г., Никитин В.Г. Закономерности нитрования гидроксипроизводных пиридина // Вестник Казанского технологического университета. 2010. С. 613-616.

6. Фаляхов И.Ф., Гильманов Р.З., Хайрутдинов Ф.Г., Шарнин Г.П., Ахтямова З.Г. Закономерности нитрования пиридина и его алкилпроизводных// Вестник КТУ. 2010. С. 606-608.
7. Фаляхов И.Ф., Гильманов Р.З., Шарнин Г.П., Хайрутдинов Ф.Г., Собачкина Т.Н., Никитин В.Г. Закономерности нитрования аминопроизводных пиридина// Вестник Казанского технологического университета. 2010. С. 621-623.
8. Angela R. Sherman, Ramiah Muruganю C–N Bond Making Reactions at a Pyridine Ring // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2015. Vol. 114. P. 227-269. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.03.001>
9. Bakke J.M. Nitropyridines, their synthesis and reactions // *J. Heterocycl. Chem.* 2005. V. 42. P. 463-474. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570420313>
10. Baumgarten H.E., SuH. C.-F., Krieger A.L. Dechlorination of Some Chloronitropicolines // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. V. 76 (2). P. 596–599. <https://doi.org/10.1021/JA01631A080>
11. Bernstein J., Stearns B., Shaw E., Lott W.A. II. Derivatives of 2,6-Diaminopyridine¹// *J. Am. Chem. Soc.* 1947. V. 69. P. 1151–1158. <https://doi.org/10.1021/JA01197A048>
12. David O'Hagan. Pyrrole, pyrrolidine pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids // *Natural Product Reports*. 2000. V. 17(5). P. 435-46. <https://doi.org/10.1039/a707613d>
13. De Selms R.C. Unprecedented orientation in the nitration of certain 3-pyridinols // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. P. 478-480.
14. Den Hertog H.J., Combe W.P. Reactivity of 4-nitropyridine-N-oxide: Preparation of 4-substituted derivatives of pyridine-N-oxide and pyridine // *Rec. trav. chim.* 1951. V.70. P. 581-590. <https://doi.org/10.1002/RECL.19510700704>
15. Den Hertog H.J., Overhoff J. Über die Nitrierung des Pyridins. (Darstellung des 2-Nitropyridins) // *Rec. trav. chim.* 1930. V. 49. P. 552-556.
16. Den Hertog H.J., van Weeren J.W. Nitration of 3,5-diethoxy pyridine // *Rec. trav. chim.* 1948. V. 67. P. 980-982. <https://doi.org/10.1002/RECL.19480671207>
17. Francisco Sánchez-Viesca, Martha Berros;Ma. Reina Gómez. Electric hindrance and other factors in 2-aminopyridine nitration// *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 2013. V. 16(1). P. 36-41.
18. Hamana M., Yoshimura H. Decomposition of 4-Nitropyridine // *J. Pharm. Soc. Japan*. 1952. V. 72. P. 1051-1054. https://doi.org/10.1248/YAKUSHI1947.72.8_1051
19. Ivanova E.V., Nikishina M.B., Mukhtorov L.G., Perelomov L.V., Atroshchenko Yu.M. Investigation of the fungicidal activity of new derivatives of 7-R-1,5-di-

- nitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-one // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Vol. 13, № 5. P. 307-320. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-5-307-320>
20. José Sebastião Santos Neto, Gilson Zen. Ten years of progress in the synthesis of six-membered N-heterocycles from alkynes and nitrogen sources // Tetrahedron. 2020. V. 76, N. 4. P. 130876. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130876>
 21. Katritzky A.R., Scriven E.F.V., Majumder S., Akhmedova R.G., Vakulenko A.V., Akhmedov N.G., Murugan R., Abboud K.A. Preparation of nitropyridines by nitration of pyridines with nitric acid // Org. Biomol. Chem. 2005. V. 3. P. 538-541. <https://doi.org/10.1039/B413285H>
 22. Kirpal A., Reiter E. 3-Nitropyridin und seine Derivate // Ber. 1925. V. 58. P. 699-701.
 23. Koenigs E., Gerdes H. C., Sirot A. Über die Nitrierung des 3-Äthoxy-pyridins // Ber. 1928. V. 61. P. 1022-1030.
 24. Koenigs E., Miels M., Gurlt H. Nitrierungsprodukte des γ -Amino-pyridins // Ber. 1924. V. 57. P. 1179-1187. <https://doi.org/10.1002/CBER.19240570725>
 25. Kroehnke F., Schaefer H. Die Darstellung des 4-Nitro-pyridins und seine Molekülverbindungen mit Phenolen // Chem. Ber. 1962. V. 95. P. 1098-1103. <https://doi.org/10.1002/CBER.19620950506>
 26. Ling Y, Hao ZY, Liang D, Zhang CL, Liu YF, Wang Y. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design // Drug Design, Development and Therapy. 2021. V. 15. P. 4289-4338. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S329547>
 27. Manfred Schlosser. Reactions of Pyridines, Benzopyridines, and Azapyridines with Organomagnesiums and Organolithiums // Metalation of Azines and Diazines. 2013. P. 171-222. https://doi.org/10.1007/7081_2012_96
 28. Pat. DE 568,549. Verfahren zur Darstellung von 2-Alkoxy-5-nitropyridinen / Dr Erich H. заявл. 12.01.1932; опубли. 21.01.1933.
 29. Pennington L.D., Moustakas D.T. The necessary nitrogen atom: A versatile high-impact design element for multiparameter optimization. // J Med Chem. 2017. V. 60 (9). P. 3552-3579. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01807>
 30. Prudel C., Huwig K., Kazmaier U. Stereoselective Allylic Alkylations of Amino Ketones and Their Application in the Synthesis of Highly Functionalized Piperidines // Chem. Eur. J. 2020. V. 26 P. 3181-3188. <https://doi.org/10.1002/chem.202000051>
 31. Renat H. Mizzoni. Nitropyridines and Reduction Products (Except Amines). 2008. 1-40. <https://doi.org/10.1002/9780470186725.ch1>
 32. Sagitullina G.P., Garkushenko A.K., Silina E.O., Sagitullin R.S. Nitropyridines. 7*. Synthesis of nitropyridines from nitro-malonic dialdehyde // Chemistry of

- Heterocyclic Compounds. 2009. V. 45 (8). P. 948-951. <https://doi.org/10.1007/S10593-009-0366-8>
33. Suzuki H., Iwaya M., Mori T. C-Nitration of pyridine by the kyodai-nitration modified by the Bakke procedure. A simple route to 3-nitropyridine and mechanistic aspect of its formation // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 5647-5650. <https://doi.org/10.1016/S0040-4039%2897%2901229-X>
 34. Takahashi T., Yamamoto Y. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen // *J. Pharm. Soc. Japan.* 1949. V. 69. P. 408.
 35. Tohru Takei, Takumi Ohki, Yosuke Harada, et al. Preparation of dibromopyridines having $-(CH_2)_m-SO_3Na$ groups as monomers for new polypyridines // *Tetrahedron Letters.* 2012. V. 53. P. 5907. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2012.08.086>
 36. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals // *J Med Chem.* 2014. V. 57(24). P. 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
 37. Von Schichk O.V., Binz A., Schulz A. Derivate des 3-Amino-pyridins // *Ber.* 1936. V. 69. P. 2593-2605. <https://doi.org/10.1002/CBER.19360691202>
 38. Weidel H., Murmann E. Zur Kenntniss einiger Nitroverbindungen der Pyridinreihe // *Monatshefte für Chemie.* 1895. V. 16. P. 749-759. <https://doi.org/10.1007/BF01519024>

References

1. Gil'manov R.Z., Falyakhov I.F., Khayrutdinov F.G., Gil'manova T.B., Petrov E.S. Izucheniye nitrovaniya 3-gidroksipiridinov [Study of nitration of 3-hydroxypyridines]. *Vestnik KTU*, 2013, pp. 32-33.
2. Gil'manov R.Z., Falyakhov I.F., Khayrutdinov F.G., Sobachkina T.N., Petrov E.S. Povedeniye 3-aminoproizvodnykh piridina v reaktsii nitrovaniya [Behavior of 3-amino derivatives of pyridine in the nitration reaction]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 2012, pp. 41-43.
3. Gil'manov R.Z., Falyakhov I.F., Khayrutdinov F.G., Nikitin V.G., Petrov E.S., Nikolayev E.A. Osobennosti nitrovaniya N-okisey piridina [Features of nitration of N-oxides of pyridine]. *Vestnik KTU*, 2014, pp. 19-20.
4. Gil'manov R.Z., Falyakhov I.F., Khayrutdinov F.G., Sobachkina T.N., Nikolayev E.A. Povedeniye metoksi-proizvodnykh N-okisi piridina v reaktsii nitrovaniya [Behavior of methoxy derivatives of N-oxide of pyridine in the nitration reaction]. *Vestnik KTU*, 2014, vol. 17, issue 13, pp. 80-82.
5. Falyakhov I.F., Gil'manov R.Z., Khayrutdinov F.G., Bol'shakova T.G., Akhtyamova Z.G., Nikitin V.G. Zakonomernosti nitrovaniya gidroksiproizvodnykh

- piridina [Regularities of nitration of pyridine hydroxy derivatives]. *Vestnik KTU*, 2010, pp. 613-616.
6. Falyakhov I.F., Gil'manov R.Z., Khayrutdinov F.G., Sharnin G.P., Akhtyamo-va Z.G. Zakonomernosti nitrovaniya piridina i yego alkilproizvodnykh [Reg-ularities of nitration of pyridine and its alkyl derivatives]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 2010, pp. 606-608.
 7. Falyakhov I.F., Gil'manov R.Z., Sharnin G.P., Khayrutdinov F.G., Sobachki-na T.N., Nikitin V.G. Zakonomernosti nitrovaniya aminoproizvodnykh piridina [Regularities of nitration of amine derivatives of pyridine]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 2010, pp. 621-623.
 8. Angela R. Sherman, Ramiah Murugan C–N Bond Making Reactions at a Pyr-idine Ring. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2015, vol. 114, pp. 227-269. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.03.001>
 9. Bakke J.M. Nitropyridines, their synthesis and reactions. *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, vol. 42, pp. 463-474. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570420313>
 10. Baumgarten H.E., SuH. C.-F., Krieger A.L. Dechlorination of Some Chloro-nitropicolines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, vol. 76 (2), pp. 596–599. <https://doi.org/10.1021/JA01631A080>
 11. Bernstein J., Stearns B., Shaw E., Lott W.A. II. Derivatives of 2,6-Diaminopyri-dine¹. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, vol. 69, pp. 1151–1158. <https://doi.org/10.1021/JA01197A048>
 12. David O'Hagan. Pyrrole, pyrrolidine pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids. *Natural Product Reports*, 2000, vol. 17(5), pp. 435-46. <https://doi.org/10.1039/a707613d>
 13. De Selms R.C. Unprecedented orientation in the nitration of certain 3-pyridinols. *J. Org. Chem.*, 1968, vol. 33, pp. 478-480.
 14. Den Hertog H.J., Combe W.P. Reactivity of 4-nitropyridine-N-oxide: Prepara-tion of 4-substituted derivatives of pyridine-N-oxide and pyridine. *Rec. trav. chim.*, 1951, vol. 70, pp 581-590. <https://doi.org/10.1002/RECL.19510700704>
 15. Den Hertog H.J., Overhoff J. Über die Nitrierung des Pyridins. (Darstellung des 2-Nitropyridins). *Rec. trav. chim.*, 1930, vol. 49, pp. 552-556.
 16. Den Hertog H.J., van Weeren J.W. Nitration of 3,5-diethoxypyridine. *Rec. trav. chim.*, 1948, vol. 67, pp. 980-982. <https://doi.org/10.1002/RECL.19480671207>
 17. Francisco Sánchez-Viesca, Martha Berros, Ma. Reina Gómez. Electric hindrance and other factors in 2-aminopyridine nitration. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 2013, vol. 16(1), pp. 36-41.
 18. Hamana M., Yoshimura H. Decomposition of 4-Nitropyridine. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1952, vol. 72, pp. 1051-1054. https://doi.org/10.1248/YAKUSHI1947.72.8_1051

19. Ivanova E.V., Nikishina M.B., Mukhtorov L.G., Perelomov L.V., Atroshchenko Yu.M. Investigation of the fungicidal activity of new derivatives of 7-R-1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-one. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021, vol. 13, no. 5, pp. 307-320. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-5-307-320>
20. José Sebastião Santos Neto, Gilson Zen. Ten years of progress in the synthesis of six-membered N-heterocycles from alkynes and nitrogen sources. *Tetrahedron*, 2020, vol. 76, no. 4, pp. 130876. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130876>
21. Katritzky A.R., Scriven E.F.V., Majumder S., Akhmedova R.G., Vakulenko A.V., Akhmedov N.G., Murugan R., Abboud K.A. Preparation of nitropyridines by nitration of pyridines with nitric acid. *Org. Biomol. Chem.*, 2005, vol. 3, pp. 538-541. <https://doi.org/10.1039/B413285H>
22. Kirpal A., Reiter E. 3-Nitropyridin und seine Derivate. *Ber.*, 1925, vol. 58, pp. 699-701.
23. Koenigs E., Gerdes H. C., Sirot A. Über die Nitrierung des 3-Äthoxy-pyridins. *Ber.*, 1928, vol. 61, pp. 1022-1030.
24. Koenigs E., Mielsds M., Gurlt H. Nitrierungsprodukte des γ -Amino-pyridins. *Ber.*, 1924, vol. 57, pp. 1179-1187. <https://doi.org/10.1002/CBER.19240570725>
25. Kroehnke F., Schaefer H. Die Darstellung des 4-Nitro-pyridins und seine Molekülverbindungen mit Phenolen. *Chem. Ber.*, 1962, vol. 95, pp. 1098-1103. <https://doi.org/10.1002/CBER.19620950506>
26. Ling Y, Hao ZY, Liang D, Zhang CL, Liu YF, Wang Y. The expanding role of pyridine and dihydropyridine scaffolds in drug design. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, vol. 15, pp 4289-4338. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S329547>
27. Manfred Schlosser. Reactions of Pyridines, Benzopyridines, and Azapyridines with Organomagnesiums and Organolithiums. *Metalation of Azines and Diazines*, 2013, pp. 171-222. https://doi.org/10.1007/7081_2012_96
28. Pat. DE 568,549. Verfahren zur Darstellung von 2-Alkoxy-5-nitropyridinen / Dr Erich H. заявл. 12.01.1932; опубли. 21.01.1933.
29. Pennington L.D., Moustakas D.T. The necessary nitrogen atom: A versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *J Med Chem.*, 2017, vol. 60 (9), pp. 3552-3579. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01807>
30. Prudel C., Huwig K., Kazmaier U. Stereoselective Allylic Alkylations of Amino Ketones and Their Application in the Synthesis of Highly Functionalized Piperidines. *Chem. Eur. J.*, 2020, vol. 26, pp. 3181-3188. <https://doi.org/10.1002/chem.202000051>
31. Renat H. Mizzoni. Nitropyridines and Reduction Products (Except Amines). 2008, pp.1-40. <https://doi.org/10.1002/9780470186725.ch1>

32. Sagitullina G.P., Garkushenko A.K., Silina E.O., Sagitullin R.S. Nitropyridines. 7*. Synthesis of nitropyridines from nitro-malonic dialdehyde. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2009, vol. 45 (8), pp. 948-951. <https://doi.org/10.1007/S10593-009-0366-8>
33. Suzuki H., Iwaya M., Mori T. C-Nitration of pyridine by the kyodai-nitration modified by the Bakke procedure. A simple route to 3-nitropyridine and mechanistic aspect of its formation. *Tetrahedron Lett.*, 1997, vol. 38, pp. 5647-5650. <https://doi.org/10.1016/S0040-4039%2897%2901229-X>
34. Takahashi T., Yamamoto Y. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1949, vol. 69, pp. 408.
35. Tohru Takei, Takumi Ohki, Yosuke Harada, et al. Preparation of dibromopyridines having $-(CH_2)_m-SO_3Na$ groups as monomers for new polypyridines. *Tetrahedron Letters*, 2012, vol. 53, pp. 5907. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2012.08.086>
36. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals. *J Med Chem.*, 2014, vol. 57(24), pp. 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
37. Von Schichk O.V., Binz A., Schulz A. Derivate des 3-Amino-pyridins. *Ber.*, 1936, vol. 69, pp. 2593-2605. <https://doi.org/10.1002/CBER.19360691202>
38. Weidel H., Murmann E. Zur Kenntniss einiger Nitroverbindungen der Pyridinreihe. *Monatshefte für Chemie*, 1895, vol. 16, pp. 749-759. <https://doi.org/10.1007/BF01519024>

ВКЛАД АВТОРОВ

Иванова Е.В.: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Никишина М.Б.: перевод англоязычных статей на русский язык.

Мухторов Л.Г.: перевод англоязычных статей на русский язык.

Шахкельдян И.В.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Атрощенко Ю.М.: разработка концепции научной работы, редактирование черновика рукописи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniya V. Ivanova: development of the concept of scientific work, compilation of a draft manuscript.

Maria B. Nikishina: translation of English-language articles into Russian.

Loik G. Mukhtorov: translation of English-language articles into Russian.

Irina V. Shakheldyan: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Yuri M. Atroshchenko: development of the concept of scientific work, editing the draft of the manuscript.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Иванова Евгения Владимировна, доцент кафедры химии, к.х.н., доцент
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
otela005@gmail.com

Никишина Мария Борисовна, заведующий кафедрой химии, к.х.н., доцент
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
тата-67@mail.ru

Мухторов Лоик Гургович – научный сотрудник кафедры химии, к.х.н
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
mukhtorov.loik@mail.ru

Шахельдян Ирина Владимировна, декан факультета естественных наук, д.х.н., профессор
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
ira.shakheldyan@mail.ru

Атрошенко Юрий Михайлович, ведущий научный сотрудник кафедры химии, д.х.н., профессор
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
reaktiv@tspu.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya V. Ivanova, Associate Professor of the Department of Chemistry, Ph.D., Associate Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Ave., Tula, 300026, Russian Federation
omela005@gmail.com

Maria B. Nikishina, Head of the Department of Chemistry, Ph.D., Associate Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Ave., Tula, 300026, Russian Federation
glazynovaanastasiya@gmail.com

Loik G. Mukhtorov, Researcher of the Department of Chemistry, Ph.D.
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Ave., Tula, 300026, Russian Federation
mukhtorov.loik@mail.ru

Irina V. Shakheldyan, Dean of the Faculty of Natural Sciences, Doctor of Chemistry, Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Ave., Tula, 300026, Russian Federation
ira.shakheldyan@mail.ru

Yuri M. Atroshchenko, Leading Researcher of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenin Ave., Tula, 300026, Russian Federation
reaktiv@tspu.ru

Поступила 21.11.2021

После рецензирования 06.12.2021

Принята 08.12.2021

Received 21.11.2021

Revised 06.12.2021

Accepted 08.12.2021