

Юбилею академика
Валерия Николаевича Чарушина посвящается

К. Паюсте, М. Гостева, Д. Калдре, М. Плотнице, Б. Чекавичус,
А. Соболев, А. Прикшане^а, Г. Тирзитис, Г. Дубурс, А. Плотнице*

**ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РАСТВОРИТЕЛЯ
НА ХОД РЕАКЦИИ КВАТЕРНИЗАЦИИ
2,6-ДИМЕТИЛ-3,5-ДИЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(3-ПИРИДИЛ)-
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА**

Исследовано влияние природы растворителя и температуры на реакцию кватернизации 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина липофильными алкилбромидами. Сравнением влияния растворителей (ацетон, ацетонитрил и 2-бутанон) на алкилирование пиридина 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина было установлено, что проведение реакции в ацетонитриле при 81 °С является наиболее оптимальным.

Ключевые слова: ацетон, ацетонитрил, 2-бутанон, 1,4-дигидропиридины, про-изводные пиридиния, кватернизация пиридина.

Значительный интерес к солям пиридиния обусловлен их высокой биологической активностью [1, 2]. Производные пиридиния обладают антимикробными [3] и противоопухолевыми [4] свойствами, используются для доставки генетического материала *in vivo* [2, 5]. Соли пиридиния могут быть использованы в качестве лигандов в координационной химии [6]. Их также применяют для получения илидов, являющихся весьма важными синтонами реакций циклоприсоединения в тонком органическом синтезе [7, 8]. В последнее время соли пиридиния нашли применение как ионные жидкости [9, 10].

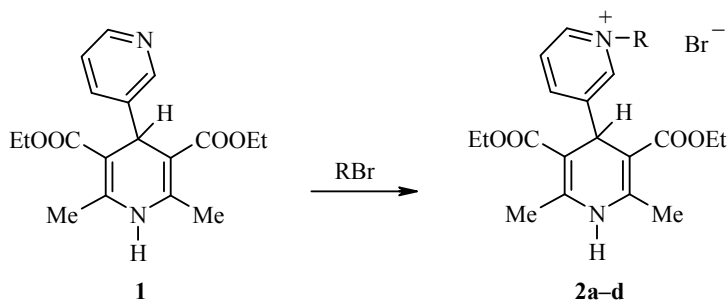
Соли пиридиния обычно получают, обрабатывая производные пиридина алкилгалогенидами в ацетоне [11–13], ацетонитриле [14, 15], ТГФ [16], толуоле [10], этилацетате [17], ДМФА [18] или без растворителя [19]. Описана реакция кватернизации 4-пиридил-1,4-дигидропиридинов, которую проводили в ацетоне [20, 21] или в смеси ацетон–хлороформ [22], если исходное вещество не растворялось в ацетоне. Однако систематические исследования влияния природы растворителя на ход реакции кватернизации пиридинов не проводились. Ранее было установлено, что в ряду 4-пиридил-1,4-дигидропиридинов, как и производных пиридина [23], удлинение углеродной цепи алкилгалогенида увеличивает время реакции кватернизации [22]. Для сокращения времени реакции использовали избыток алкилгалогенидов [22], но это затрудняет выделение и очистку продуктов.

Зависимость выхода продуктов кватернизации 1,4-дигидропиридина 1 алкилбромидами от растворителя и времени

Соединение	<i>t</i> , ч	Выход, %	<i>t</i> , ч	Выход, %	<i>t</i> , ч	Выход, %
	Ацетон		2-Бутанон		Ацетонитрил	
2a	12	83	5	87	3	95
2b	58	38	50	61	15	79
2c	50	63	25	66	15	91
2d	40	51	30	72	15	85

Целью нашей работы было получение пиридиновых солей, производных 1,4-дигидропиридина **2a–c**, как потенциальных биологически активных соединений, содержащих липофильный заместитель у атома азота в цикле пиридиния, кватернизацией пиридинового фрагмента 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) (**1**), а также поиск оптимальных условий этой реакции. В этой связи параллельно проводили модельную реакцию – синтез бромида 1-бутил-3-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-ил)пиридиния (**2d**).

Реакцию кватернизации соединения **1** различными алкилбромидами, в эквимольных соотношениях, проводили при температуре кипения ацетона, 2-бутанона или ацетонитрила (таблица).



2 a R = CH₂CO-2-нафтил, **b** R = (CH₂)₁₁COOH, **c** R = C₁₆H₃₃, **d** R = C₄H₉

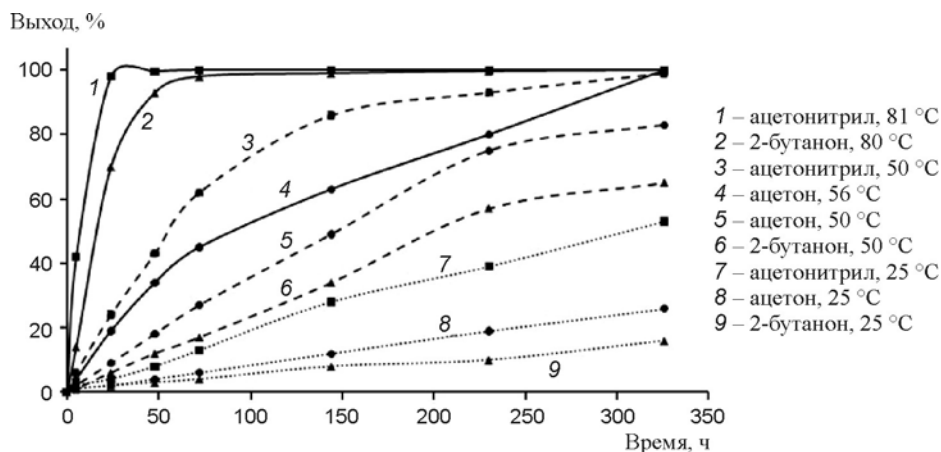
Установлено, что реакции кватернизации соединения **1** 2-бром-2'-ацетонафтоном, 12-бромдодекановой кислотой, *n*-гексадецилбромидом и *n*-бутилбромидом более легко протекают в ацетонитриле, чем в 2-бутаноне или ацетоне. Об этом свидетельствуют уменьшение времени реакции, более высокий выход (таблица) и чистота соответствующих продуктов **2a–d**. Соединения **2c,d** были синтезированы ранее [22] кипячением в ацетоне смеси соединения **1** с соответствующими алкилгалогенидами, но взятыми в избытке (выходы составили 60–63%). Однако вследствие влияния растворимости бромидов пиридиния **2a–d** и исходного соединения **1** в ацетоне, 2-бутаноне, ацетонитриле, выход полученных продуктов может незначительно различаться. На скорость реакции кватернизации и выход продуктов влияет природа алкилирующего агента [22]. Исследование этого фактора не являлось целью данной работы, поскольку изменения природы алкилирующих агентов для выявления закономерности этой зависимости были недостаточны.

Все синтезированные соли пиридиния **2a–d** представляют собой жёлтые кристаллические вещества. В спектрах ЯМР ¹H полученных продук-

тов в интервале 6.60–4.50 м. д. наблюдаются характерные сигналы протонов групп NCH_2 , а также сдвиг сигналов протонов пиридиния в область 9.00–7.50 м. д., что соответствует наличию положительного заряда на атоме азота.

С целью объяснения полученных выше результатов, на примере получения соли **2d** было более подробно изучено влияние температуры и природы растворителя на ход реакции кватернизации фрагмента пиридина 1,4-дигидропиридина **1**.

Для более быстрого достижения максимальной конверсии соединения **1** в соединение **2d** в данном эксперименте использовали 5-кратный избыток *n*-бутилбромида. Реакцию проводили в идентичных условиях, в трех растворителях при 25, 50 °С и температуре кипения. Полярность используемых в эксперименте растворителей возрастает в ряду: 2-бутанон, ацетон, ацетонитрил (индекс полярности – 4.7; 5.1; 5.8 [24] соответственно). Развитие реакции кватернизации 1,4-дигидропиридина **1** *n*-бутилбромидом во времени отражает рисунок (по результатам ВЭЖХ). Полученные данные подтверждают что реакция практически заканчивается в течение 5 ч в ацетонитриле при 81 °С, в ацетоне при 56 °С для достижения максимальной конверсии соединения **1** в соединение **2d** необходимо более 300 ч, а в 2-бутаноне при 80 °С – более 75 ч. В случае проведения реакции при 25 °С более чем 300 ч выход бромида 1,4-дигидропиридил-4-пиридиния **2d** составляет только 50 (в ацетонитриле), 25 (в ацетоне) или 18% (в 2-бутаноне). В данном эксперименте это объясняется полярностью и более высокой температурой кипения растворителя. Поскольку реакцию кватернизации пиридинов можно сравнить с реакцией Меншуткина, которая протекает по классическому S_N2 механизму, её ускоряют такие факторы, как полярность апротонного растворителя и повышение температуры [25].



Влияние природы растворителя и температуры на образование бромида пиридиния **2d** в реакции кватернизации 1,4-дигидропиридина **1** бутилбромидом

Антирадикальную активность (АРА) синтезированных соединений **2a–c** определяли, применяя свободные радикалы 1,1-дифенил-2-пикрилгидра-

зина [26]. Данный метод наиболее часто применяется для изучения АРА соединений различной структуры, в том числе и производных 1,4-дигидропиридинов. Проверку способности производных 1,4-ДГП **2a–c** восстанавливать стабильный радикал 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила проводили в этаноле при комнатной температуре и фиксировали фотометрически, как снижение абсорбции при 517 нм. Ранее было установлено, что производное Форидона, содержащее пиридиновые фрагменты, обладает АРА [27]. Однако у бромидов 1,4-дигидропиридил-4-пиридиния **2a–c** не обнаружена значительная АРА.

Таким образом, в настоящей работе предложена оптимизация реакции кватернизации фрагмента пиридина 4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина липофильными алкилбромидами, в результате которой уменьшается время реакции и увеличивается выход продуктов. Сравнение влияния природы растворителя (ацетон, ацетонитрил и 2-бутанон) показало, что лучшими условиями алкилирования фрагмента пиридина в 1,4-дигидропиридине **1** 2-бром-2'-ацетонафтоном, 12-бромдодекановой кислотой, *n*-гексадецилбромидом и *n*-бутилбромидом является реакция в ацетонитриле при 81 °С.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры регистрировали в этаноле на спектрофотометре Spectronic Analytical CAMSPEC M501 UV-vis. Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе Varian Mercury 200BB (200 МГц) в ДМСО-*d*₆ (соединение **2a**) и CDCl₃ (соединения **2b–d**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ соединений проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ВЭЖХ на хроматографе Waters Alliance 2695, снабженном UV-vis детектором Waters 2489, на колонке Alltima CN, 5 мкм, 4.6×150 мм. Элюирование проводили в градиентной системе растворителей: (А) – 0.01 М КН₂РО₄/К₂НРО₄ в воде, рН 5.0 и (В) – ацетонитрил. Температуры плавления определяли на приборе Stanford Research Systems OptiMelt. Ис-пользовали градиентное элюирование ацетонитрилом, скорость потока 1 мл/мин, детектирование осуществляли при длине волны 254 нм.

Реагенты и растворители приобретены у фирмы ACROS и использованы без дальнейшей очистки. Производное 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина (**1**) получено по методу Ганча из этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-пиридинальдегида и аммиака согласно методике [28]. Реакции алкилирования 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-(3-пиридил)-1,4-дигидропиридина бутилбромидом проводились в шейкере Bransted Lab-Line Max Mini 4000 при 25 °С, New Brunswick Scientific G24 Environmental Incubator Shaker при 50 °С и на магнитной мешалке с подогревом IKA RCT, снабженной нагревательной поверхностью DYNABLOC (Ace Glass) при температурах кипения растворителей.

Синтез соединений 2a–d (общая методика). К раствору 1.0 г (3.0 ммоль) соединения **1** в 30 мл соответствующего растворителя добавляют 3.0 ммоль соответствующего алкилбромида. Смесь кипятят (см. таблицу), охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденным ацетоном, перекристаллизовывают из ацетона, сушат. При использовании ацетонитрила после охлаждения растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетона, сушат.

Бромид 3-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-ил)

1-(2-нафтацил)пиридиния (2a). Гидроскопическое вещество, т. пл. 237–239 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 250 (4.80); 274 (4.31); 348 (3.90). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.12 (1H, уш. с, NH); 8.80 (1H, д, $J_{6,5} = 6.0$, H-6 пирид.); 8.76 (1H, с, H-1 нафт.); 8.74 (1H, с, H-2 пирид.); 8.50 (1H, д, $J_{4,5} = 8.0$, H-4 пирид.); 8.30–8.00 (4H, м, H-3,4,5,8 нафт.); 8.10 (1H, д. д, $J_{5,6} = 6.0$, $J_{5,4} = 8.0$, H-5 пирид.); 7.80–7.55 (2H, м, H-6,7 нафт.); 6.60 (2H, с, NCH_2); 5.00 (1H, с, H-4); 4.00 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.30 (6H, с, CH_3); 1.12 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Найдено, %: С 59.56; Н 5.50; N 4.54. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.41; Н 5.65; N 4.61.

Бромид 1-(11-карбоксоундецил)-3-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-ди-гидропиридин-4-ил)пиридиния (2b). Т. пл. 153–155 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 236 (4.73); 270 (4.21); 362 (4.01). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.00 (1H, д, $J_{6,5} = 6.0$, H-6 пирид.); 8.73 (1H, с, H-2 пирид.); 8.53 (1H, уш. с, NH); 8.35 (1H, д, $J_{4,5} = 8.0$, H-4 пирид.); 7.90 (1H, д. д, $J_{5,6} = 6.0$, $J_{5,4} = 8.0$, H-5 пирид.); 5.05 (1H, с, H-4); 4.77 (2H, т, $J = 7.0$, NCH_2); 4.04 (4H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.50 (6H, с, CH_3); 2.33 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2CO); 2.10–1.15 (18H, м, $(\text{CH}_2)_9$); 1.22 (6H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Найдено, %: С 58.61; Н 7.45; N 4.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{BrN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 59.11; Н 7.44; N 4.59.

Бромид 1-гексадецил-3-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-ил)пиридиния (2c). Т. пл. 135–137 °С (т. пл. 135–136 °С [22]). УФ спектр и спектр ЯМР ^1H полностью соответствуют ранее опубликованным [22]. Найдено, %: С 64.00; Н 8.70; N 4.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.23; Н 8.72; N 4.41.

Бромид 1-бутил-3-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-ил)пиридиния (2d). Т. пл. 243–244 °С (т. пл. 243–245 °С [22]). УФ спектр и спектр ЯМР ^1H полностью соответствуют ранее опубликованным [22]. Найдено, %: С 56.50; Н 6.70; N 6.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.53; Н 6.68; N 5.99.

Получение образцов для эксперимента ВЭЖХ. К раствору 33 мг (0.1 ммоль) соединения **1** в 2 мл соответствующего растворителя добавляют 68.5 мг (0.5 ммоль) бутилбромида. Смесь перемешивают при 25 и 50 °С или кипятят, через 5, 24, 48, 72, 100, 148, 230 и 326 ч разбавляют 2 мл метанола для остановки реакции; затем 0.1 мл полученного раствора разбавляют 1.5 мл метанола для приготовления образца нужной концентрации для ВЭЖХ.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ESF2009/0217/IDP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/031 Европейского социального фонда (для А. Плотнице и К. Паюсте) и гранта 09.1566 Совета по науке Латвии. Авторы выражают благодарность М. Sc. Б. Скривеле за определение АРА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Fujimoto, D. Morisaki, M. Yoshida, T. Namba, K. Hye-Sook, Y. Wataya, H. Kourai, H. Kakuta, K. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2758 (2006).
2. M. A. Ilies, W. A. Seitz, B. H. Johnson, E. L. Ezell, A. L. Miller, E. B. Thompson, A. T. Balaban, *J. Med. Chem.*, **49**, 3872 (2006).
3. A. Riahi, M. Wurster, M. Lalk, U. Lindequist, P. Langer, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 4323 (2009).
4. V. Onnis, M. T. Cocco, R. Fadda, C. Congiu, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 6158 (2009).
5. B. Vroman, M. Mazza, M. R. Fernandez, R. Jérôme, V. Préat, *J. Controlled Release*, **118**, 136 (2007).

6. A. Mishra, N. K. Kaushik, A. K. Verma, R. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 2189 (2008).
7. Z. Dega-Szafran, G. Schroeder, M. Szafran, *J. Phys. Org. Chem.*, **12**, 39 (1999).
8. Н. В. Макарова, А. Плотнивец, Г. Тирзитис, И. Туровский, Г. Дубур, *ХГС*, 202 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 175 (1997)].
9. S.-H. Zhao, H.-R. Zhang, L.-H. Feng, Z.-B. Chen, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **258**, 251 (2006).
10. S. Kumar, S. K. Pal, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4127 (2005).
11. A. A. P. Meekel, A. Wagenaar, J. Šmisterova, J. E. Kroeze, P. Haadsma, B. Bosgraaf, M. C. A. Stuart, A. Brisson, M. H. J. Ruiters, D. Hoekstra, J. B. F. N. Engberts, *Eur. J. Org. Chem.*, 665 (2000).
12. A. Roosjen, J. Šmisterova, C. Driessen, J. T. Anders, A. Wagenaar, D. Hoekstra, R. Hulst, J. B. F. N. Engberts, *Eur. J. Org. Chem.*, 1271 (2002).
13. D. Pijper, E. Bulten, J. Šmisterova, A. Wagenaar, D. Hoekstra, J. B. F. N. Engberts, R. Hulst, *Eur. J. Org. Chem.*, 4406 (2003).
14. M. A. Ilies, W. A. Seitz, I. Ghiviriga, B. H. Johnson, A. Miller, E. B. Thompson, A. T. Balaban, *J. Med. Chem.*, **47**, 3744 (2004).
15. T. H. Kim, K. Kuca, D. Jun, Y. S. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2914 (2005).
16. C. M. Timperley, M. Bird, S. C. Heard, S. Notman, R. W. Read, J. E. H. Tattersall, S. R. Turner, *J. Fluorine Chem.*, **126**, 1160 (2005).
17. K. Wojciechowski, S. Kosinski, *Tetrahedron*, **57**, 5009 (2001).
18. J. Pernak, J. Kalewska, H. Ksycińska, J. Cybulski, *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 899 (2001).
19. R. Hulst, I. Muizebelt, P. Oosting, C. van der Pol, A. Wagenaar, J. Šmisterova, E. Bulten, C. Driessen, D. Hoekstra, J. B. F. N. Engberts, *Eur. J. Org. Chem.*, 835 (2004).
20. L. Dagnino, M. C. Li-Kwong-Ken, M. W. Wolowyk, C. R. Triggle, E. E. Knaus, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 499 (1987).
21. Г. Д. Тирзит, Н. В. Макарова, Г. Я. Дубур, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 369 (1990).
22. Н. В. Макарова, Ж. В. Коронова, А. В. Плотнивец, Д. Я. Тирзите, Г. Д. Тирзит, Г. Я. Дубурс, *ХГС*, 1112 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 969 (1995)].
23. Дж. Джоуль, Г. Смит, *Основы химии гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1975.
24. <http://macro.lsu.edu/howto/solvents/Polarity%20index.htm>.
25. S. Shaik, A. Ioffe, A. C. Reddy, A. Pross, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 262 (1994).
26. W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, C. Berset, *Lebensm.-Wiss. Technol.*, **28**, 25 (1995).
27. D. Ya. Tirzite, Zh. V. Khyuvonen, A. G. Shmidlers, G. D. Tirzitis, G. Ya. Duburs, *Pharm. Chem. J.*, **34**, 297 (2000).
28. R. H. Wiley, J. S. Ridgway, *J. Org. Chem.*, **26**, 595 (1961).

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: aiva@osi.lv

Поступило 18.02.2011

^aЛатвийский университет, Химический факультет,
бульвар Райниса, 19, Рига LV-1586, Латвия