

*Светлой памяти профессора
Ревы Сафаровича Сагитуллина посвящаем*

**А. К. Гаркушенко, М. А. Макарова, О. П. Сорокина, Н. В. Поендаев,
М. А. Воронцова, Г. П. Сагитуллина***

СИНТЕЗ 3,5-ДИАРОИЛПИРИДИНОВ

Конденсацией 1,3-дикетонов по реакции Ганча синтезированы ранее неизвестные 3,5-диароилпиридины.

Ключевые слова: 3,5-диароилпиридины, 1,4-дигидропиридины, 1,3-дикетоны, пиридины Ганча.

Главным методом синтеза пиридинов симметричного и несимметричного строения с различным набором акцепторных заместителей (нитро, алканоил, ароил, карбэтокси, циано, карбамоил и др.) в положениях 3 и 5 пиридинового ядра является двухстадийный синтез Ганча [1–6]. Стадия циклизации 1,4-дигидропиридинов, имеющих широкий спектр биологической активности [7–10], постоянно совершенствуется и имеет несколько экспериментальных модификаций [11]. Стадию ароматизации 1,4-дигидропиридинов проводят путем химического, электрохимического и ферментативного окисления [12, 13]. Реакция химического окисления 1,4-дигидропиридинов хорошо изучена, в качестве окислителей используется широкий ряд как органических, так и неорганических реагентов [14–18]. Прогресс в исследовании окисления дигидропиридинов и фундаментальное значение установления механизма отщепления гидридно-подвижного водорода от дигидропиридинов для понимания важнейших биологических процессов с участием никотинамидадениндинуклеотидов и их фосфатов системно и полно рассмотрены в обзоре [19].

Цель настоящей работы – синтез ранее неизвестных симметричных 3,5-диароилпиридинов.

Интерес к синтезу новых представителей ряда 3,5-диароил-1,4-дигидропиридинов обусловлен обнаруженной недавно способностью некоторых 3,5-диацетил- и 3,5-дибензоил-1,4-дигидропиридинов проявлять свойства эффективных ингибиторов П-гликопротеина. Повышение экспрессии П-гликопротеина и других трансмембранных транспортеров лекарственных препаратов влияет на возникновение лекарственной резистентности при различных заболеваниях, включая многие формы рака. Одним из способов подавления лекарственной устойчивости является применение ингибиторов транспортных белков, блокирующих транспорт лекарственных веществ из клеток и повышающих их внутриклеточную концентрацию [20–22].

ИК и ЯМР ¹H спектры дигидропиридинов 2а-г и пиридинов 3а-г

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹		Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J, Гц)*					
	C=O	NH	NH (1H, уш. с)	4-CH ₂ (2H, с)	4-CH (1H, с)	2,6-CH ₃ (6H, с)	Другие сигналы	
2a	1667, 1627	3294	5.73	3.35	-	1.86	7.34-7.53 (10H, м, H Ar)	
2b	1650	3312	5.76	3.31	-	1.86	7.34-7.40 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.3, H Ar); 7.56-7.62 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.3, H Ar)	
2c	1661, 1629	3304	5.81	3.30	-	1.86	7.45-7.53 (4H, м, H Ar); 7.58-7.64 (4H, м, H Ar)	
2d	1657	3323	5.68	3.36	-	1.84	3.83 (6H, с, 4',4''-OCH ₃); 6.84-6.91 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.6, H Ar); 7.66-7.72 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.6, H Ar)	
2e	1661	3308	5.90	3.34	-	1.84	3.81 (6H, с, 3',3''-OCH ₃); 6.97-7.02 (2H, м, H Ar); 7.15-7.30 (6H, м, H Ar)	
2f	1726, 1627	3305	8.83	3.24	-	1.60	7.40 (2H, д, д, ³ J = 7.0, ⁴ J = 1.3, H-2',2''); 7.50 (2H, д, д, ³ J = 7.0, ³ J = 8.3, H-3',3''); 7.53-7.56 (4H, м, H-6',7',6'',7''); 7.81-7.85 (2H, м, H-5',5''); 7.94-7.98 (4H, м, -4',8',4'',8'')	
2g	1668, 1625	3295	8.83	3.30	-	1.77	7.54-7.61 (4H, м, H-6',7',6'',7''); 7.66 (2H, д, д, ³ J = 8.4, ⁴ J = 1.7, H-3',3''); 7.93-7.95 (2H, м, H-5',5''); 7.96 (2H, д, ³ J = 8.4, H-4',4''); 8.04-8.06 (2H, м, H-8',8''); 8.18 (2H, м, H-1',1'')	
3a	1664	-	-	-	8.01	2.97	7.63-7.83 (10H, м, H Ar)	
3b	1665	-	-	-	7.55	2.58	7.41-7.48 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.6, H Ar); 7.67-7.75 (4H, м, AA'XX', J _{AX} = 8.6, H Ar)	
3c	1665	-	-	-	7.56	2.59	7.59-7.64 (8H, м, H Ar)	
3d	1656	-	-	-	7.95	2.92	3.87 (6H, с, 4',4''-OCH ₃); 6.91-7.00 (4H, м, H Ar); 7.67-7.82 (4H, м, H Ar)	
3e	1660	-	-	-	7.57	2.57	3.81 (с, 6H, 3',3''-OCH ₃); 7.10-7.35 (8H, м, H Ar)	
3f	1661	-	-	-	7.69	2.71	7.37 (2H, д, д, ³ J = 7.2, ³ J = 8.2, H-3',3''); 7.49-7.51 (2H, м, H-2',2''); 7.52-7.56 (2H, м, H-6',6''); 7.57-7.61 (2H, м, H-7',7''); 7.85-7.88 (2H, м, H-5',5''); 7.97 (2H, уш. д, ³ J = 8.2, H-8',8''); 8.53-8.56 (2H, м, H-4',4'')	
3g	1672, 1651	-	-	-	7.75	2.68	7.53 (2H, д, д, д, ³ J = 6.9, ³ J = 8.2, ⁴ J = 1.3, H-6',6''); 7.60 (2H, д, д, д, ³ J = 6.9, ³ J = 8.2, ⁴ J = 1.3, H-7',7''); 7.84-7.87 (2H, м, H-5',5''); 7.87-7.90 (2H, м, H-8',8''); 7.90 (2H, уш. д, ³ J = 8.6, H-4',4''); 7.96 (2H, д, д, ³ J = 8.6, ⁴ J = 1.8, H-3',3''); 8.17-8.18 (2H, м, H-1',1'')	

* Спектры ЯМР ¹H снимали в CDCl₃ (соединения 2а-е и 3а-г) и DMSO-d₆ (соединения 2f,г).

В аналогичных условиях из ацетилацетона образуется 3,5-диацетил-1,4-дигидропиридин с выходом 65 %, а остальные члены ряда 3,5-диалканоил-1,4-дигидропиридинов были получены с выходом от 20 до 48% [23]. Окислительное дегидрирование 3,5-дibenзоилдигидропиридина **2a** до соответствующего ароматического пиридина **3a** проводили при нагревании его с хлоранилом в бензоле, а дигидропиридины **2b–g** окисляли в ароматические пиридины **3b–g** нитритом натрия в уксусной кислоте. Следует отметить, что пиридин **3a** был ранее получен реакцией 2,6-диметил-3,5-дицианопиридина с фенилмагнибромидом, однако его температура плавления, указанная в работе [24], существенно отличается от температуры плавления пиридина **3a**, полученного нами окислением 3,5-дibenзоил-1,4-дигидропиридина **2a**. Строение впервые синтезированных соединений **2b–g**, **3b–g** подтверждено данными ЯМР ^1H и ИК спектров, а также данными элементного анализа. Характеристики соединений и спектральные данные представлены в таблицах 1 и 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Simex FT-801 в твердой фазе на приставке однократного нарушенного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance DRX-400 (400 МГц) в CDCl_3 и DMCO-d_6 , внутренний стандарт остаточные протоны растворителя (CDCl_3 δ 7.25 и DMCO-d_6 δ 2.50 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Perkin–Elmer CHN Analyzer. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этилацетат, 9:1, проявление УФ светом.

В работе использовались 1,3-дикетоны **1a–g**, полученные по методикам работ [25–30].

Синтез дигидропиридинов 2a–g (общая методика). Смесь 120 ммоль соответствующего 1,3-дикетона **1a–g**, 1.54 г (11 ммоль) уротропина и 4.92 г (60 ммоль) ацетата аммония в 60 мл этанола кипятят 1 ч. После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок.

3,5-Дibenзоил-2,6-диметилпиридин (3a). Смесь 3.17 г (10 ммоль) 1,4-дигидропиридина **2a** и 3.98 г (16 ммоль) хлоранила в 100 мл бензола кипятят 2 ч, смесь охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок тетрахлоргидрохинона. К фильтрату добавляют 20 мл 15% соляной кислоты, водный слой отделяют, нейтрализуют водным аммиаком и отфильтровывают выпавший пиридин. Выход пиридина **3a** 2.74 г (87%), т. пл. 145–146 °С (бензол–гексан) (т. пл. 80–81 °С [24]).

Получение пиридинов 3b–g (общая методика). К суспензии 5 ммоль соответствующего дигидропиридина **2b–g** в 17 мл уксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивании добавляют частями 0.69 г (10 ммоль) нитрита натрия. После прибавления всего нитрита натрия реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем выливают на лед, нейтрализуют аммиаком и отфильтровывают выпавшие кристаллы пиридинов, промывают водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Э. Саусиньш, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 435 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 363 (1992)].
2. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
3. J. Kuthan, A. Kurfürst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **21**, 191 (1982).
4. D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 223 (1982).
5. В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Нитроазины*, Наука, Новосибирск, 1991, с. 85.
6. И. Б. Дзвинчук, Н. А. Толмачова, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ХГС*, 244 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 194 (2009)].
7. S. Visentin, B. Rolando, A. di Stilo, R. Fruttero, M. Novara, E. Carbone, C. Roussel, N. Vanthuynne, A. Gasco, *J. Med. Chem.*, **47**, 2688 (2004).
8. C. Velázquez, E. E. Knaus, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3831 (2004).
9. R. Shan, C. Velázquez, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **47**, 254 (2004).
10. R. Shan, S. E. Howlett, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **45**, 955 (2002).
11. Я. Р. Улдрикус, Г. Я. Дубур, И. В. Дипан, Б. С. Чекавичус, *ХГС*, 1230 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1070 (1975)].
12. S. P. Chavan, R. K. Kharul, U. R. Kalkote, I. Shivakumar, *Synth. Commun.*, **33**, 1333 (2003).
13. R. H. Boecker, F. P. Guengerich, *J. Med. Chem.*, **29**, 1596 (1986).
14. J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, G. Sabitha, G. S. Kiran Kumar Reddy, *Synthesis*, 1532 (2000).
15. X.-Q. Zhu, B.-J. Zhao, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.*, **65**, 8158 (2000).
16. Я. Страдынь, Р. Гаварс, Л. Баумане, Б. Виганте, Г. Дубурс, *ХГС*, 1079 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 918 (1993)].
17. J.-J. Vanden Eynde, R. D'Orazio, Y. Van Haverbeke, *Tetrahedron*, **50**, 2479 (1994).
18. Я. Р. Улдрикус, А. О. Кумерова, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 691 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 636 (1973)].
19. А. И. Матерн, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **76**, 27 (2007).
20. S. Saponara, A. Ferrara, B. Gorelli, A. Shah, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnar, G. Sgaragli, F. Fusi, *Eur. J. Pharmacol.*, **563**, 160 (2007).
21. S. Saponara, M. Kawase, A. Shah, N. Motohashi, J. Molnar, K. Ugocsai, G. Sgaragli, F. Fusi, *Brit. J. Pharmacol.*, **141**, 415 (2004).
22. M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnar, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1051 (2002).
23. Я. Я. Озолс, Р. Р. Дубуре, Б. А. Виганте, М. Ф. Бундуле, И. В. Зуйка, З. П. Бруверис, Г. Я. Дубур, *Латв. хим. журн.*, 209 (1991).
24. J. Paleček, K. Vondra, J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 2991 (1969).
25. W. Hao, Y. Zhang, T. Ying, P. Lu, *Synth. Commun.*, **26**, 2421 (1996).
26. A. Sieglitz, O. Horn, *Chem. Ber.*, **84**, 607 (1951).
27. K. V. Auwers, P. Heimke, *Liebigs Ann. Chem.*, **458**, 186 (1927).
28. Z. Buděšinsky, V. Musil, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **26**, 2865 (1961).
29. T. Sanae, K. Siniti, *Nippon Kagaku Zasshi*, **80**, 1183 (1959), *Chem. Abstr.*, **55**, 4466 (1961).
30. M. Regitz, A. Liedhegener, *Chem. Ber.*, **99**, 3128 (1966).

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского, кафедра органической химии,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 07.03.2011