

УДК 547.821:547.812.6:547.814.5

С.Ю. Иванов, Н.А. Пожарская\*

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, ул. Миусская пл., д. 9

\* e-mail: [cumarin@mail.ru](mailto:cumarin@mail.ru)**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ КУМАРИНЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИНОВ**

В работе впервые применен метод Катрицкого для синтеза симметричных 4-арил-2,6-дикумаринилпиридинов. Показана перспективность использования этого метода для получения несимметричных 2-кумаринил-4,6-дизамещенных пиридинов. Получен ранее неописанный 3-(2-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)ацетил)кумарин, что является успешным примером экологически чистого йод-индуцированного региоселективного прямого алкилирования азолов через образование алкильодидов *in situ*.

**Ключевые слова:** кумарин, пиридин, бензотриазол, синтез Катрицкого.

Замещенные и конденсированные пиридины обладают высокой реакционной способностью, благодаря чему широко используются в гетероциклическом синтезе. Также они известны, как соединения, обладающие высокой биологической и фармакологической активностью [1]. Системы, содержащие пиридиновые фрагменты, особенно 2,4,6-триарилпиридины, имеют огромный интерес из-за своего уникального места в медицинской химии [2-6]. Недавние исследования выявили высокую биологическую активность триарилпиридинов, что послужило импульсом для дальнейших исследований в области использования этой структуры в качестве нового терапевтического класса лекарств [7-10].

Кумарин тоже известен, как биологически активное вещество. Он и его многочисленные метаболиты широко распространены в природе [11]. Производные кумарина являются важным классом гетероциклических соединений. Интерес к ним в последние годы не только не ослабел, но и значительно возрос [12-16].

В связи с этим, было бы интересно совмещение систем кумарина и пиридинового кольца.

Одним из широко используемых методов синтеза пиридинов является реакция Крэнке, которая уже была применена для подобных целей [17]. Также были синтезированы различные 4-арил-2,6-дикумаринилпиридины конденсацией 1-(2*H*-1-бензопиран-2-он-3-ил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов с мочевиной или амидными производными с использованием  $\text{Bi(III)}$  и катализатора: нитрат- $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-ZnCl}_2$ . [18] Однако эти методы имеют некоторые недостатки. Среди них высокая продолжительность реакции, сложность выделения и очистки продуктов, а также сложные условия реакции.

Последним достижением был синтез 3,3'-(4-арилпиридин-2,6-диил)бис(2*H*-хромен-2-онов) в путем *one-pot* синтеза, который представляет собой

многокомпонентную реакцию 3-ацетилкумарина, соответствующего ароматического альдегида и ацетата аммония в уксусной кислоте при микроволновом облучении [19]. К плюсам данного метода можно отнести достаточно высокие выходы, высокую скорость реакции. К недостаткам - использование микроволнового облучения, что можно осуществить только в лаборатории, имеющей специализированное сертифицированное оборудование, а также невозможность синтезировать производные пиридина, содержащие во 2 и 6 положениях различные, а не одинаковые заместители.

В данной работе был применен новый подход к синтезу 2-кумаринил-4,6-диарил(//алкил)замещенных пиридинов с использованием метода Катрицкого. О данном методе впервые было сообщено в 1999 году, как о [3 + 2 + 1] синтезе 2,4,6-тризамещенных производных пиридина [20]. В оригинальной методике по реакции Михаэля идет присоединение  $\alpha$ -бензотриазолил кетонов к  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям. Эта реакция напоминает синтез пиридина Кренке и является продолжением предыдущих исследований Катрицкого с производными бензотриазола, из которых получали пиридинкарбонильные соединения, 2-тиопиридины, 5-алкил-2,4-дифенилпиридины и 2-аминопиридины.

Такой подход привлекателен, так как оба компонента могут быть легко синтезированы или являются коммерчески доступными. Наличие данных исходных материалов позволяет эффективно получать различные по структуре 2,4,6-тризамещенные пиридины при сочетании с ацетатом аммония в уксусной кислоте при кипячении с обратным холодильником [21].

Таким образом мы получили ранее неописанный 3-(2-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)ацетил)кумарин **3** (схема 1).

Схема 1

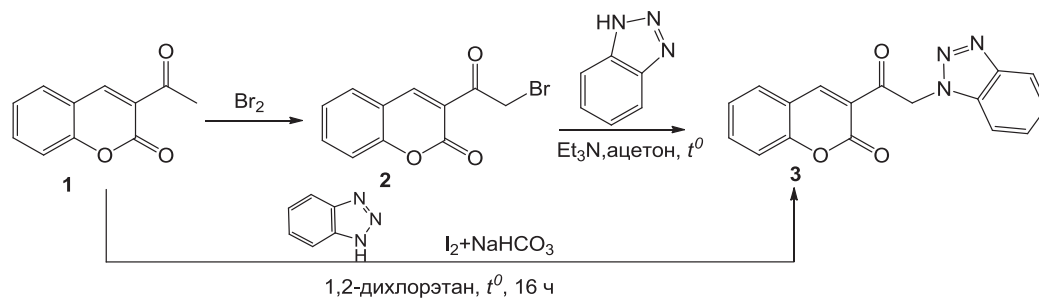
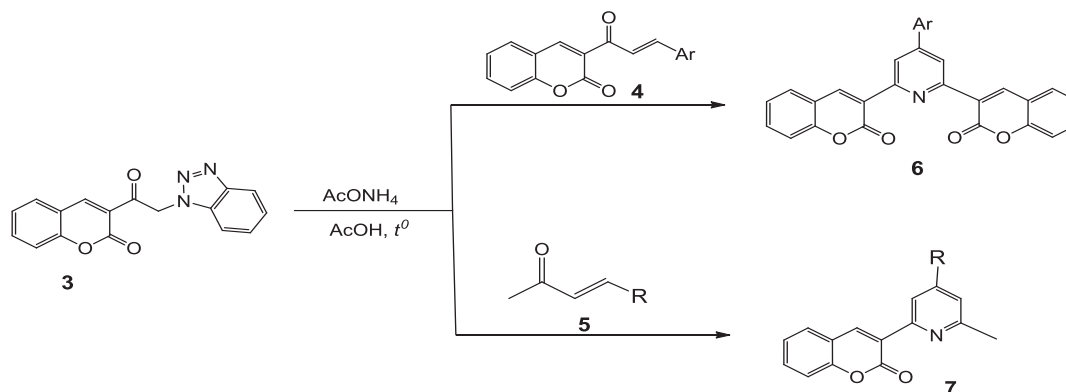


Схема 2



Нами предложены два пути синтеза соединения **3**. Первый основан на последовательном bromировании 3-ацетилкумарина **2** и бимолекулярном нуклеофильном замещении введенного галогена на бензотриазолил радикал. Стадия превращения **2** в **3** может быть проведена, как в дихлорэтане с добавлением гидрокарбоната натрия в качестве основания, так и в ацетоне в присутствии триэтиламина. Во втором случае реакция идет гораздо быстрее.

Альтернативный путь основан на современном подходе с использованием йода, который индуцирует образование связей C-C и C-N. Данный способ оказался весьма эффективным, а также его можно считать приемлемым ввиду чистоты реакции и мягких условий. Этот процесс относится к экологически чистым, успешным примерам йод-индуцированного региоселективного прямого алкилирования азолов через образование алкилйодидов *in situ*.

На следующей стадии полученное соединение **3** было использовано в качестве  $\alpha$ -бензотриазолил кетонной компоненты в методе Катрицкого (Схема 2). В роли  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенного карбонильного

соединения были использованы халконы типа **4** и **5**, полученные конденсацией соответствующих метилкетонов и альдегидов.

Таким образом также, как и в работе [19] нами были получены симметричные 4-арил-2,6-дихалкоуридил пиридины **6**. В отличие от уже описанного метода температура реакции была ниже примерно на 30<sup>0</sup>C, а сам синтез осуществлялся без микроволнового облучения, но с примерно таким же выходом. Эти факты можно считать преимуществом перед уже описанным методом [19].

В настоящее время на стадии выделения и очистки находится синтез ранее неописанных производных 4-арил-2-кумаринил-6-метилпиридинов **7**.

Ввиду изложенного материала, а также высокой перспективности использования азолов и их производных в качестве интермедиатов в синтезе различных гетероциклических систем, осуществленный нами путь является весьма перспективным и может быть использован в практике синтеза соединений, содержащих кумариновый и пиридиновый фрагменты.

**Иванов Сергей Юрьевич**, студент 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

**Пожарская Наталья Анатольевна**, к.х.н., доцент кафедры Органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

### Литература

1. Yu T., Yang S., Zhao Y. Synthesis and fluorescence properties of 7-hydroxy-3-(2-pyridyl) coumarin derivatives // *Research on Chemical Intermediates*. – 2012. – V. 38. – P. 215-222.
2. Balasubramanian M., Keay J. G., Katritzky A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* // Pergamon Press. – 1996. – V. 5. – P. 245-300.

3. Klimesova V., Svoboda M., Waisser K. New pyridine derivatives as potential antimicrobial agents // *IL Farmaco*. – 1999. – V. 54. – P. 666-672.
4. Enyedy I. J., Sakamuri S., Zaman W. A. Pharmacophore-based discovery of substituted pyridines as novel dopamine transporter inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – V. 13. – P. 513-517.
5. Pillai A. D., Rathod P. D., Franklin P. X. Novel drug designing approach for dual inhibitors as anti-inflammatory agents: implication of pyridine template // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2003. – V. 301. – P. 183-186.
6. Kim B. Y., Ahn J. B., Lee H. W. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – V. 39. – P. 433-447.
7. Lowe G., Droz A. S., Vilaivan T. Cytotoxicity of (2,2':6',2"-terpyridine)platinum(II) complexes to *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, and *Trypanosoma brucei* // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – V. 42. – P. 999-1006.
8. Bonse S., Richards J. M., Ross S. A. (2,2':6',2"-Terpyridine)platinum(II) complexes are irreversible inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase but not of human glutathione reductase // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – V. 43. – P. 4812-4821.
9. Zhao L. X., Kim T. S., Ahn S. H. Synthesis, topoisomerase I inhibition and antitumor cytotoxicity of 2,2':6',2"-, 2,2':6',3"- and 2,2':6',4"-terpyridine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2001. – V. 11. – P. 2659-2662.
10. Zhao L. X., Moon Y. S., Basnet A. Synthesis, topoisomerase I inhibition and structure-activity relationship study of 2,4,6-trisubstituted pyridine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – V. 14. – P. 1333-1337.
11. O'Kennedy R., Thornes R.D. *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Actions* // John Wiley and Sons, Inc. – 1997.
12. Ahmed A., Al-Amiery, Redha I. H. Cytotoxicity, antioxidant, and antimicrobial activities of novel 2-quinolone derivatives derived from coumarin // *Research on Chemical Intermediates*. – 2012. – V. 38. – P. 559-569.
13. Zhan W. H., Hua J. L., Jin Y. H. The synthesis and characterization of novel coumarin-containing cyanine dyes via "Click" chemistry // *Research on Chemical Intermediates*. – 2008. – V. 34. – P. 229-239.
14. Kotali A., Lafazanis I. S., Harris P. A. A novel and facile synthesis of 7,8-diacylcoumarins // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – P. 7181-7183.
15. Кондратова Н.А., Кажева О.Н., Александров Г.Г., Дьяченко О.А., Травень В.Ф. Реакции 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]кумарин-3-она с ароматическими аминами // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2009. – 9. – С. 1848-1853.
16. Kondratova N.A., Traven V.F., Posina M.I., Solov'eva N.P., Savelyev O.U. Opening of furanone ring of 2,3-dihydrofuro[3,2-c]coumarin-3-one derivatives by arylhydrazines // *Heterocyclic Communications*. – 2012. – Vol. 18. – Issue 1. – P. 1-5.
17. Patel A. K., Patel N. H., Patel M. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some 4-aryl-2,6-di(coumarin-3-yl)pyridines // *ARKIVOC*. – 2010. – V. 11. – P. 28-38.
18. Verma A. K., Koul S., Kapoor K. K. Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Mediated Efficient Synthesis of 4-Aryl-2,6-dicoumarinylpyridines Under Solventless Conditions // *Australian Journal of Chemistry*. – 2007. – V. 60. – P. 883-888.
19. Zhou J. F., Sun X. J., Lou F. W. A facile one-pot, three-component synthesis of 3,3'-(4-arylpyridine-2,6-diyl)bis(2H-chromen-2-one) derivatives under microwave irradiation // *Research on Chemical Intermediates*. – 2013. – V. 39. – P. 1401-1408.
20. Li J. J., Corey E. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II* // John Wiley and Sons, Inc. – 2011.
21. Katritzky A.R., Rachwal S. *Synthesis of Heterocycles Mediated by Benzotriazole. 1. Monocyclic Systems* // *Chem. Review* – 2010. – V. 110. – P. 1564-1610.

*Ivanov Sergey Urievich, Pozharskaya Natalya Anatolyevna\**

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

\* e-mail: cumarin@mail.ru

## A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF COUMARINSUBSTITUTED PYRIDINES

### Abstract

For the first time applied the method of Katritzky for the synthesis of symmetrical 4-aryl-2,6-dicoumarinylpyridines. Shown the prospects of using this method to obtain the unsymmetrical 2-coumarinyl-4,6-disubstitutionpyridines. Obtained previously undescribed 3-(2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole-1-yl)acetyl)coumarin, which is a successful example of environmentally friendly iodine-induced regioselective direct alkylation of azoles via the formation of alkyl iodides in situ.

**Key words:** coumarin, pyridine, benzotriazole, Katritzky synthesis.