ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 966–970

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.826.2

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К 4-АРИЛПИРИДИН-2,6-ДИКАРБОНОВЫМ КИСЛОТАМ

© 2020 г. О. В. Шабунина[a], Д. Н. Кожевников[b], Д. С. Копчук[a, c], Г. В. Зырянов[a, c, *], А. И. Суворова[a], В. Л. Русинов[a, c], О. Н. Чупахин[a, c]

[a] *ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19*
[b] *ООО «Институт прикладной химии и сертификации Фришберг», 620016, Россия, г. Екатеринбург, а/я 140*
[c] *ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН)», 620219, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22, ГСП-147*
**e-mail: gvzyryanov@gmail.com*

Поступила в редакцию 02 декабря 2019 г.
После доработки 26 февраля 2020 г.
Принята к публикации 27 февраля 2020 г.

Предложен удобный синтетический подход к 4-арилпиридин-2,6-дикарбоновым кислотам на основе производных бензальдегида с применением метода Кренке и последующего окисления метильной группы.

Ключевые слова: пиридин-2,6-дикарбоновые кислоты, метод Кренке, гетероциклизация, окисление.

DOI: 10.31857/S0514749220060154

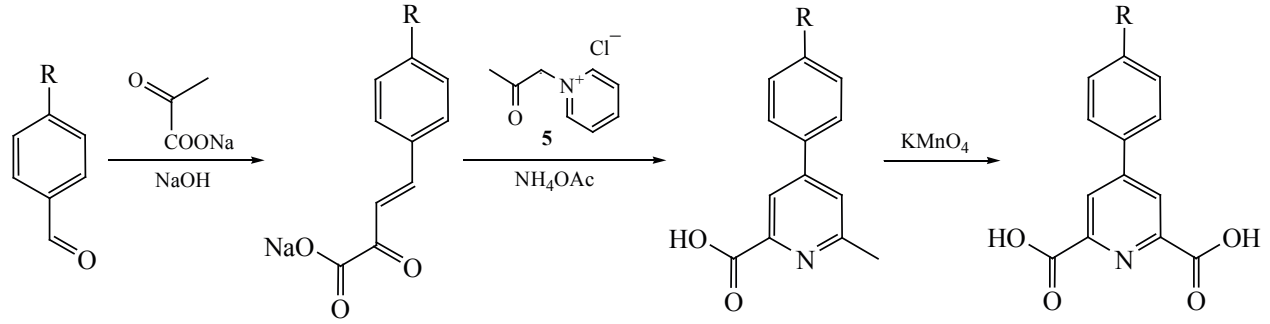
Производные пиридин-2,6-дикарбоновых кислот представляют интерес в качестве важных билдинг-блоков для направленного конструирования олигопиридиновых лигандов [1–3], лантанидных комплексов различного назначения [4, 5], а также хелатов для катионов редкоземельных металлов [6]. Кроме этого, ряд пиридин-2,6-дикарбоновых кислот проявляет биологическую активность, в частности, в качестве ингибиторов Нью-Дели Металло-β-лактамазы-1 [7].

Объектом исследования данной работы являются 4-арилпиридин-2,6-дикарбоновые кислоты. Среди предложенных в литературе методов синтеза таких соединений можно отметить окисление двух остатков 2-фурила в соответствующих положениях пиридина [1, 8, 9], а также двух метильных групп [10, 11]. Кроме этого, возможно присоединение (гетеро)ароматического заместителя с использованием различных вариантов реакций кросс-сочетания или на основе 4-галогенпроизводного пиридина [4, 12–15], или в результате введения, например, остатка бороновой кислоты в его состав [16].

Эфиры таких кислот могут быть получены при использовании гетероциклизации по методу Кренке [17] или родственных реакций [18, 19], а также иных вариантов [20]. Также для этого активно используются реакции кросс-сочетания [21]. Кроме этого, описан их синтез на основе производных пирилия трифторбората [10, 22] и 3,4-дигидро-2*H*-пирана [23, 24]; через 1,2,4-триазиновые аналоги с дальнейшей заменой карбоксильной группы в положении C^5 [25], а также в результате построения гетероцикла в положении C^4 в результате клик-реакций [26, 27].

В рамках данной работы для получения предшественника 4-арилпиридин-2,6-дикарбоновых

Схема 1.



R = Cl (**a**), OMe (**b**).

кислот **1** (4-арил-6-метилпиридин-2-карбоновых кислот **2**) был использован метод Кренке. Промежуточные халконы **3** были получены на основе альдегидов **4** и пирувата натрия по модифицированной относительно описанной ранее [28] процедуре (схема 1). Собственно гетероциклизация была выполнена в водной среде, а сама процедура по сравнению с ранее описанной [29] также была изменена. На конечном этапе, окисление метильной группы перманганатом калия, также реализуемое в воде, позволяет получить целевые соединения **1**.

Структура продуктов **1–3** подтверждена на основании данных ЯМР ^{1}H, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах халконов **3** следует отметить сигналы протонов этиленового фрагмента в виде характеристичных дублетов, значения констант ССВ показывают *транс*-конфигурацию этого фрагмента. В спектрах ЯМР ^{1}H метилпиридинов **2** наблюдаются сигналы протонов метильной группы в области 2.59–2.60 м.д., ароматического заместителя и протонов пиридинового кольца в виде двух дублетов. При превращении соединений **2** в целевые продукты **1** имеет место исчезновение сигнала метильной группы и превращение двух дублетов пиридинового кольца в синглет.

Таким образом, нами предложен эффективный синтетический подход к 4-арилпиридин-2,6-дикарбоновым кислотам, представляющим непосредственный практический интерес с точки зрения использования в различных областях.

Общая методика получения (*E*)-4-арил-2-оксобут-3-еноатов натрия 3. Соответствующий альдегид **4** (50 ммоль) растворяли в 50 мл этанола, приливали раствор пирувата натрия (6.05 г, 55 ммоль) в воде (50 мл). Полученную смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане и медленно приливали 10% раствор NaOH (50 мл), не допуская повышения температуры выше 5–10°C. Далее реакционную массу перемешивали еще в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола.

4-(4-Хлорфенил)-2-оксобут-3-еноат натрия (3a). Выход 10.79 г (46.5 ммоль, 93%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.85 д (1H, C<u>H</u>=CH, *J* 15.9 Гц), 7.39 м (2H, 4-ClC_6H_4), 7.40 д (1H, C<u>H</u>=CH, *J* 15.9 Гц), 7.65 м (2H, 4-ClC_6H_4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 209.00 [*M* – Na]$^-$ (100), $C_{10}H_6ClO_3$. $M_{выч}$ 209.00.

4-(4-Метоксифенил)-2-оксобут-3-еноат натрия (3b). Выход 10.94 г (48 ммоль, 96%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.80 с (3H, OMe), 6.68 д (1H, C<u>H</u>=CH, *J* 15.9 Гц), 6.94 м (2H, 4-MeOC_6H_4), 7.41 (1H, C<u>H</u>=CH, *J* 15.9 Гц), 7.57 м (2H, 4-MeOC_6H_4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 205.05 [*M* – Na]$^-$ (100), $C_{11}H_9O_4$. $M_{выч}$ 205.05.

Общая методика 4-арил-6-метилпиридин-2-карбоновых кислот 2. Соответствующий 4-арил-2-оксобут-3-еноат натрия **3** (50 ммоль), 1-(2-оксопропил)пиридиния хлорид **5** (14.46 г, 55 ммоль) и ацетат аммония (4.62 г, 60 ммоль) растворяли в 100 мл воды. Полученный раствор кипятили 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой.

6-Метил-4-(4-хлорфенил)пиридин-2-карбоновая кислота (2a). Выход 10.62 г (43 ммоль, 86%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.59 с (3H, Me), 7.53 м (2H, 4-ClC_6H_4), 7.60 д (1H, H-5, *J* 1.2 Гц), 7.75 м (2H, 4-ClC_6H_4), 8.03 д (1H, H-3, *J* 1.2 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 246.03 [*M* – H]$^-$ (100), $C_{13}H_9ClNO_2$. $M_{выч}$ 246.03.

6-Метил-4-(4-метоксифенил)пиридин-2-карбоновая кислота (2b). Выход 11.06 г (45.5 ммоль, 91%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.60 с (3H, Me), 3.80 с (3H, OMe), 7.50 м (2H, 4-$MeOC_6H_4$), 7.60 д (1H, H-5, *J* 1.2 Гц), 7.75 м (2H, 4-$MeOC_6H_4$), 8.04 д (1H, H-3, *J* 1.2 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 242.08 [*M* – H]$^-$ (100), $C_{14}H_{12}NO_3$. $M_{выч}$ 242.08.

Общая методика 4-арилпиридин-2,6-дикарбоновых кислот 1. Соответствующую кислоту **2** (30 ммоль) суспендировали в воде (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C с добавлением небольшими порциями (по 1.1 г, 6.97 ммоль) $KMnO_4$ (всего 11 г, 69.7 ммоль). Каждую следующую порцию добавляли только после исчезновения соответствующей окраски. Образовавшийся осадок был отфильтрован, промыт горячей водой. К объединенным фильтратам приливали концентрированную соляную кислоту до образования слабо-кислой среды. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

4-(4-Хлорфенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (1a). Выход 5.57 г (20.1 ммоль, 67%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.55 м (2H, 4-ClC_6H_4), 7.85 м (2H, 4-ClC_6H_4), 8.45 с (2H, H-3,5). Найдено, %: C 56.11; H 3.02; N 5.22. $C_{13}H_8ClNO_4$. Вычислено, %: C 56.23; H 2.90; N 5.04.

4-(4-Метоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (1b). Выход 3.93 г (14.4 ммоль, 48%). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.80 с (3H, OMe), 7.05 м (2H, 4-$MeOC_6H_4$), 7.75 м (2H, 4-$MeOC_6H_4$), 8.43 с (2H, H-3,5). Найдено, %: C 61.67; H 3.89; N 5.01. $C_{14}H_{11}NO_5$. Вычислено, %: C 61.54; H 4.06; N 5.13.

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – $SiMe_4$. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Пиридиниевая соль **5** получена по описанной методике [30].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 18-73-10119)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Kim G.A., Zyryanov G.V., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 296–299. doi 10.1016/j.tetlet.2015.12.006
2. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Shabunina O.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 1521–1523. doi 10.1016/j.tetlet.2005.01.020
3. Pabst G.R., Schmid K., Sauer J. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 6691–6694. doi 10.1016/S0040-4039(98)01438-5
4. Nakamura T., Mizukami S., Tanaka M., Kikuchi K. *Chem. Asian J*. **2013**, *8*, 2685–2690. doi 10.1002/asia.201300759
5. Cui Y., Zou W., Song R., Yu J., Zhang W., Yang Y., Qian G. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 719–721. doi 10.1039/C3CC47225F
6. Hale R.L., Solas D.W. Пат. US5032677 (A), **1991**. США.
7. Chen A.Y., Thomas P.W., Stewart A.C., Bergstrom A., Cheng Z., Miller C., Bethel C.R., Marshall S.H., Credille C.V., Riley C.L., Page R.C., Bonomo R.A. Crowder M.W., Tierney D.L., Fast W., Cohen S.M. *J. Med. Chem*. **2017**, *60*, 7267–7283. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00407
8. Weller D.D., Luellen G.R., Weller D.L. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 4803–4806. doi 10.1021/jo00145a048
9. Hale R.L., Solas D.W. Пат. US4761481 (A), **1988**. США.
10. Van Staveren C.J., Aarts V.M.L.J., Grootenhuis P.D.J., Droppers W.J.H., Van Eerden J., Harkema S., Reinhoudt D.N. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 8134–8144. doi 10.1021/ja00232a028
11. Kuffner F., Straberger F. *Monatsh. Chem*. **1957**, *88*, 793–803. doi 10.1007/BF00905402
12. Tse M.K., Bhor S., Klawonn M., Anilkumar G., Jiao H., Döbler C., Spannenberg A., Mägerlein W., Hugl H.,

Beller M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1855–1874. doi 10.1002/chem.200501261

13. Park T.-H., Cychosz K.A., Wong-Foy A.G., Dailly A., Matzger A.J. *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 1452–1454. doi 10.1039/C0CC03482G
14. Fan K., Li F., Wang L., Daniel Q., Gabrielsson E., Sun L. *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2014**, *16*, 25234–25240. doi 10.1039/C4CP04489D
15. Zhou L., Kawate T., Liu X., Bae Kim Y., Zhao Y., Feng G., Banerji J., Nash H., Whitehurst C., Jindal S., Siddiqui A., Seed B., Wolfe J.L. *Bioorg. Med. Chem*. **2012**, *20*, 750–758. doi 10.1016/j.bmc.2011.12.006
16. Xiong R., Mara D., Liu J., Van Deun R., Borbas K.E. *J. Am. Chem. Soc*. **2018**, *140*, 10975–10979. doi 10.1021/jacs.8b07609
17. Hunig S., Groβ J., Schenk W. *Liebigs Ann. Chem*. **1973**, 324–338. doi 10.1002/jlac.197319730220
18. Zhu C., Bi B., Ding Y., Zhang T., Chen Q.-Y. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 9251–9257. doi 10.1016/j.tet.2015.10.040
19. Chouthaiwale P.V., Lapointe S., Tanaka F. *Heterocycles*. **2017**, *95*, 587–594. doi 10.3987/COM-16-S(S)27
20. Yi Y., Zhao M.-N., Ren Z.-H., Wang Y.-Y., Guan Z.-H. *Green Chem*. **2017**, *19*, 1023–1027. doi 10.1039/C6GC03137D
21. Hong F., Hollenback D., Singer J.W., Klein P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2005**, *15*, 4703–4707. doi 10.1016/j.bmcl.2005.07.055
22. Katritzky A.R., Xiang Ou Y., Ellison J., Musumarra G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1983**, 1421–1426. doi 10.1039/P29830001421
23. Chouthaiwale P.V., Tanaka F. Пат. WO2016/38890 A1, **2016**.
24. Chouthaiwale P.V., Tanaka F. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 14881–14884. doi 10.1039/C4CC06035K
25. Martin J.C. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 3761–3763. doi 10.1021/jo00140a034
26. Maury O., Andraud C. Пат. US2016/31910 A1, **2016**. США.
27. Adumeau P., Gaillard C., Boyer D., Canet J.-L., Gautier A., Mahiou R. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2015**, *2015*, 1233–1242. doi 10.1002/ejic.201402617
28. Buschmann H.H., Torrens J.A. Пат. EP1743639, **2007**. Европа.
29. Kröhnke F. *Synthesis*. **1976**, 1–24. doi 10.1055/s-1976-23941
30. Rao P.N.P., Amini M., Li H., Habeeb A.G., Knaus E.E. *J. Med. Chem*. **2003**, *46*, 4872–4882. doi 10.1021/jm0302391

The Effective Synthetic Approach to the 4-Arylpyridine-2,6-dicarboxylic Acids

O. V. Shabunina[a], D. N. Kozhevnikov[b], D. S. Kopchuk[a, c], G. V. Zyryanov[a, c, *], A. I. Suvorova[a], V. L. Rusinov[a, c], and O. N. Chupakhin[a, c]

[a] *Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19*
[b] *Frishberg Institute of Applied Chemistry and Sertification, 620016, Yekaterinburg, PO Box 140*
[c] *Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya 22/20*
**e-mail: gvzyryanov@gmail.com*

Received December 2, 2019; revised February 26, 2020; accepted February 27, 2020

The effective synthetic approach to the 4-arylpyridin-2,6-dicarboxylic acids based on derivatives of benzaldehyde with using Kröhnke method and subsequent oxidation of methyl group has been proposed.

Keywords: pyridine-2,6-dicarboxylic acids, Kröhnke method, heterocyclization, oxidation