УДК 547.391.92 + 547.422.2 + 547.447.6 + 547.898

УНДЕЦИЛЕНОВАЯ КИСЛОТА В СИНТЕЗЕ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛОВ С ЭФИРНЫМИ И АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2019 г. Г. Р. Мингалеева, М. П. Яковлева, Р. Р. Салахутдинов, А. Г. Толстиков, Г. Ю. Ишмуратов*

ФГБУН «Институт химии ФИЦ РАН» (УфИХ УФИЦ РАН),
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
**e-mail: insect@anrb.ru*

Поступила в редакцию 3 октября 2018 г.
После доработки 10 февраля 2019 г.
Принята к публикации 13 февраля 2019 г.

Разработан синтез четырех потенциально биологически активных 31-, 32- и 33-членных макрогетероциклов с эфирными и азотсодержащими фрагментами на основе [1+1]-конденсации промежуточного дикетодиэфира [этан-2,1-диил-бис(10-оксоундеканоат)] с дигидразидами малоновой, глутаровой, L(+)-винной или 2,6-пиридиндикарбоновой кислот. Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК и ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: ундециленовая кислота, этиленгликоль, дигидразиды, макролиды, азотсодержащие фрагменты, [1+1]- и [2+1]-конденсации.

DOI: 10.1134/S0514749219040177

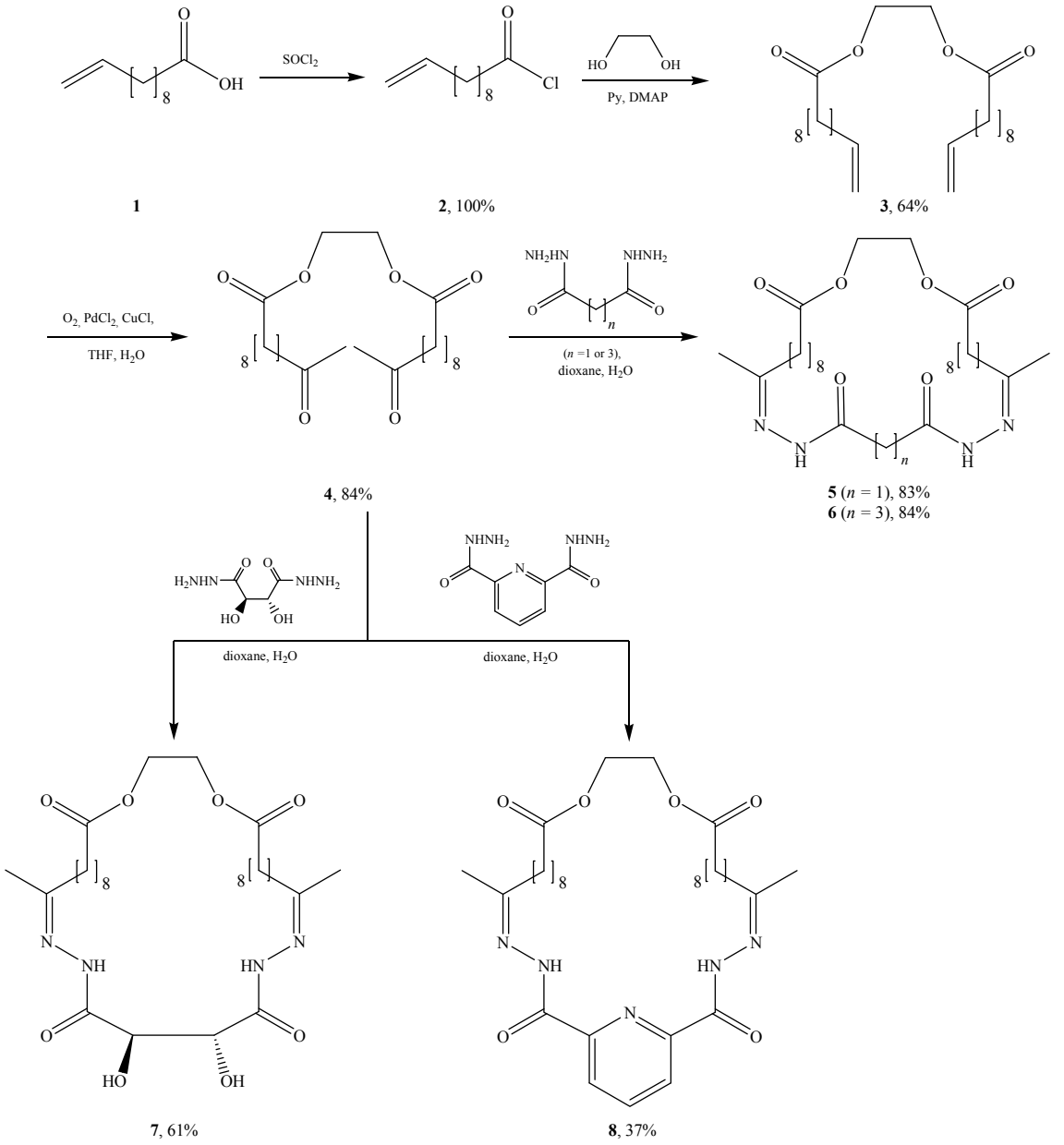
Из ундециленовой кислоты (**1**), которая широко применяется в направленном органическом синтезе [1], проявляет широкий спектр фармакологической активности для лечения грибковых инфекций кожи, в производстве фармацевтических препаратов, средств личной гигиены, косметики и парфюмерии [2, 3], ранее нами представлен синтез трех 34- и 36-членных макрогетероциклов, содержащих сложноэфирные, гидразидные и оксимные функции [4]. В продолжение этих работ осуществлен синтез четырех фармацевтически перспективных полифункциональных 31-, 32- и 33-членных макрогетероциклов **5–8**, содержащих карбоксильные и гидразидные группы. Для этого ундециленовая кислота (**1**) была переведена в соответствующий хлорангидрид **2**, [2+1]-конденсацией которого с этиленгликолем получен функционализированный α,ω-диалкен (**3**), окисленный по Уоккеру–Цудзи в ключевой синтон – дикетодиэфир **4**. Последующая [1+1]-конденсация последнего с дигидразидами малоновой, глутаровой, L(+)-винной или 2,6-пиридиндикарбоновой кислот для синтеза макролидов **5–8** проводилась при комнатной температуре и высоком разбавлении в 1,4-диоксане (мольное соотношение субстрат : реагент : растворитель – 1:1:100) с добавлением 1 экв. воды из-за плохой растворимости гидразидных реагентов (схема 1).

Строение полученных макроциклов **5–8** подтверждено методами спектроскопии ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C и хроматомасс-спектрометрии.

В ИК-спектрах продуктов реакции **5–8** отсутствует полоса поглощения (1710 см$^{-1}$), характерная для кето-функций ключевого дикетодиэфира **4**. Регистрирование в ИК-спектре соединений **5–8** сигналов в области 1627–1634 см$^{-1}$ (C=N), 1661–1668 см$^{-1}$ (CONH) и 3201–3336 см$^{-1}$ (NH), доказывает образование гидразидных групп.

Анализ спектров ЯМР соединений **5–7** проводили сравнением с исходными: дикетодиэфиром **4** и гидразидами соответствующих кислот (малоновой, глутаровой, L(+)-винной или 2,6-пиридиндикарбоновой). В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов реакции **5–8** отсутствует сигнал карбонильных атомов углерода исходного соединения **4** (209.19 м.д.). Кроме того, в протонных спектрах макроциклов **5–8** нет сигнала (4.64–4.80 м.д.) гидразинного (NH_2NH) остатка. Эти факты указывают на то, что полученные соединения не являются линейными продуктами замещения.

Схема 1.



В результате масс-спектрометрического исследования соединений **3**–**8** были зарегистрированы интенсивные пики протонированных MH^+ и депротонированных $[M - H]^-$ ионов, а также их ионные ассоциаты с молекулами воды, что можно считать доказательством существования соединений с соответствующими молекулярными массами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «BRUKER AM-500» (рабочая частота 500.13 МГц для ^{1}H и 126.76 МГц для ^{13}C) в растворе $CDCl_3$ с внутренним стандартом TMS. Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu LCMS 2010 EV в условиях ХИАД при энергии электронов 20 эВ с регистрацией положительных и отрицательных ионов. Жидкая подвижная фаза вода и (или) ацетонитрил при скоростях потока носителя 0.02 мл/мин. Анализы ВЭЖХ выполнены на жидкостном хроматографе «Shimadzu – LC-20AD» с диодноматричным детектором SPD – M20A (Shimadzu, Япония) с использованием колонки Phenomenex 250×4.6 мм, с сорбентом Luna C18 с

диаметром частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы применялся элюент (вода–ацетонитрил) со скоростью потока 1 мл/мин. Аналитическая длина волны 215 нм. Для колоночной хроматографии использовали SiO2 (70–230) марки «Lancaster» (Англия). Контроль ТСХ осуществляли на SiO2 марки Sorbfil (Россия).

Этан-1,2-диил бисундец-10'-еноат (3). К хлорангидриду 10-ундеценовой кислоты (**2**) (5.50 г, 27.1 ммоль) и DMAP (0.018 г, 0.15 ммоль) в абс. диэтиловом эфире (3 мл) при 5°C в инертной среде (Ar) прибавляли по каплям раствор этиленгликоля (0.84 г, 13.5 ммоль) в абс. пиридине (4.4 мл, 54.2 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 8 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли Et_2O (50 мл), последовательно промывали 5%-ной HCl (3×5 мл), холодными насыщенными растворами $NaHCO_3$ (3×5 мл) и NaCl (3×5 мл), сушили $MgSO_4$, упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2, петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Выход 4.95 г (72%), R_f 0.73 (МТБЭ). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1640 (C=C), 1732 (O–C=O), 3076 (CH_2=). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.23–1.40 м (20H, $H^{4'}$÷$H^{8'}$), 1.54–1.70 м (4H, $H^{3'}$), 1.98–2.08 м (4H, $H^{9'}$), 2.32 т (4H, *J* 7.5, $H^{2'}$), 4.26 т (4H, *J* 4.4, H^1, H^2), 4.87–5.04 м (4H, $H^{11'}$), 5.71–5.89 м (2H, $H^{10'}$). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 24.76 т ($C^{3'}$), 28.79, 28.96, 29.11, 29.20, 29.17 т ($C^{4'}$÷$C^{8'}$), 33.67 т ($C^{9'}$), 33.96 т ($C^{2'}$), 61.19 т (C^1, C^2), 114.04 т ($C^{11'}$), 138.85 д ($C^{10'}$), 173.32 с ($C^{1'}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 395 (100) [*M* + H]$^+$. $C_{24}H_{42}O_4$. 394.5873. Вычислено, %: C 71.08; H 11.01. Найдено, %: C 71.98; H 10.73.

Этан-1,2-диил бис(10'-оксоундеканоат) (4). Через смесь $PdCl_2$ (0.33 г, 1.9 ммоль), CuCl (1.05 г, 10.6 ммоль) и диалкена (**3**) (1.80 г, 4.57 ммоль) в смеси 70 мл ТГФ и 9 мл воды при 60°C в течение 20 ч (контроль ТСХ) барботировали кислород, затем реакционную смесь разбавляли эфиром (100 мл), промывали 5%-ной HCl (3×5 мл), насыщенным раствором NaCl (3×5 мл), сушили $MgSO_4$, упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2, петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Выход 1.63 г (84%), R_f 0.64 (МТБЭ). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1710 (C=O), 1735 (OC=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.10–1.90 м (16H, $H^{4'}$÷$H^{7'}$), 1.47–1.53 м (4H, $H^{3'}$), 1.54–1.60 м (4H, $H^{8'}$), 2.08 с (6H, $H^{11'}$), 2.27 т (4H, *J* 7.5, $H^{9'}$), 2.37 т (4H, *J* 7.3, $H^{2'}$), 4.22 т (4H, *J* 4.2, H^1, H^2). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ, м.д.: 23.68 т ($C^{8'}$), 24.73 т ($C^{3'}$), 28.92, 28.97, 29.01, 29.11 т ($C^{4'}$÷$C^{7'}$), 29.77 к ($C^{11'}$), 33.98 т ($C^{2'}$), 43.64 т ($C^{9'}$), 61.19 т (C^1, C^2), 173.44 с ($C^{1'}$), 209.19 с ($C^{10'}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 427 (78) [*M* + H]$^+$, 444 (100) [*M* + H_2O + H]$^+$. $C_{24}H_{42}O_6$. 426.5867. Вычислено, %: C 69.01; H 10.09. Найдено, %: C 68.57, H 9.92.

Синтез макроциклических соединений (5–8). К раствору дикетона (0.45 г, 1.06 ммоль) в диоксане (9.0 мл, 106.0 ммоль) и воде (0.02 мл, 1.06 ммоль) при интенсивном перемешивании добавляли (1.06 ммоль) дигидразид (малоновой, адипиновой 2,6-пиридиндикарбоновой или L(+)-винной) кислот, полученных согласно [5]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ТСХ), затем удаляли диоксан при пониженном давлении. Остаток разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), промывали водой (3×5 мл), сушили $MgSO_4$ и упаривали. К полученному остатку при перемешивании добавляли последовательно сухие CH_2Cl_2 (1 мл) и гексан (5 мл), выдерживали до разделения слоев, верхний из которых декантировали. Остаток промывали гексаном (2 мл) и упаривали в вакууме.

14,22-Диметил-1,4-диокса-15,16,20,21-тетраазациклогентриаконта-14,21-диен-5,17,19,31-тетрон (5). Выход 0.46 г (83%), густое масло. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1634 (C=N), 1661 (CONH), 1733 (O=C–O), 3201 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.27 с (6H, CH_3^{14}, CH_3^{22}), 1.35–1.70 м (8H, H^9, H^{10}, H^{26}, H^{27}), 1.80–2.15 м (16H, H^7, H^8, H^{11}, H^{12}, H^{24}, H^{25}, H^{28}, H^{29}), 2.09 с (2H, H^{18}), 2.32 т (4H, *J* 7.4 Гц, H^{13}, H^{23}), 2.40 т (4H, *J* 6.7 Гц, H^6, H^{30}), 4.250 т (4H, *J* 4.3 Гц, H^2, H^3), 8.90 уш.с (2H, NH^{16}, H^{20}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.02 к (CH_3^{14}, CH_3^{22}), 24.73 т (C^{12}, C^{24}), 25.84 т (C^7, C^{29}), 29.12, 29.06, 28.94, 28.81 т (C^8 ÷ C^{11}, C^{25} ÷ C^{28}), 33.98 т (C^6, C^{30}), 38.89 т (C^{13}, C^{23}), 39.06 т (C^{18}), 61.90 т (C^2, C^3), 158.30 с (C^{14}, C^{22}), 173.46 с (C^5, C^{31}), 175.55 с (C^{17}, C^{19}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 523 (100) [*M* + H]$^+$, 521 (29) [*M* – H]$^-$. $C_{27}H_{46}N_4O_6$. 522.6773. Вычислено, %: C 63.01, H 9.98, N, 10.02. Найдено, %: C 63.04, H 9.87, N 10.72.

14,24-Диметил-1,4-диокса-15,16,22,21-тетраазациклотритриаконта-14,23-диен-5,17,21,33-тетрон (6). Выход 0.49 г (84%), густое масло. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1634 (C=N), 1668 (CONH), 1733 (O=C–O), 3218 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.30 с (6H, CH_3^{14}, CH_3^{24}), 1.45–1.56 м (8H, H^9, H^{10}, H^{28}, H^{29}), 1.58–1.68 м (8H, H^8, H^{11}, H^{27}, H^{30}), 1.79–2.05 м (8H, H^7, H^{12}, H^{26}, H^{31}), 1.89–2.22 м (2H, H^{19}), 2.22 т (4H, *J* 6.9 Гц, H^{18}, H^{20}), 2.32 т (4H, *J* 7.2 Гц, H^{13}, H^{25}), 2.40 т (4H, *J* 6.4 Гц, H^6, H^{32}), 4.21 т (4H, *J* 4.5 Гц, H^2, H^3), 8.80 уш.с (2H, NH^{16}, H^{22}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.00 к (CH_3^{14},

CH_3^{24}), 19.38 т (C^{19}), 24.73 т (C^{12}, C^{26}), 26.09 т (C^{7}, C^{31}), 29.26, 29.09, 28.96, 28.81 т ($C^{8} \div C^{11}$, $C^{27} \div C^{30}$), 32.07 (C^{18}, C^{20}), 33.97 т (C^{6}, C^{32}), 38.80 т (C^{13}, C^{25}), 61.90 т (C^{2}, C^{3}), 158.40 с (C^{14}, C^{24}), 173.46 с (C^{5}, C^{33}), 175.55 с (C^{17}, C^{21}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 551 (100) $[M + H]^+$. $C_{29}H_{50}N_4O_6$. 550.7305. Вычислено, %: C 64.02, H 9.80, N, 10.02. Найдено, %: C 64.25, H 9.15, N 10.17.

(18*R*,19*R*)-18,19-Дигидрокси-14,23-диметил-1,4-диокса-15,16,21,22-тетраазациклодотриаконта-14,22-диен-5,17,20,32-тетрон (7). Выход 0.37 г (61%), густое масло. $[\alpha]_D^{20}$ +9.6° (*c* 0.408, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1627 (C=N), 1668 (CONH), 1733 (O=C–O), 3218 (NH), 3310 (OH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.20 с (6H, CH_3^{14}, CH_3^{23}), 1.40–1.60 м (8H, H^{9}, H^{10}, H^{27}, H^{28}), 1.75–2.10 м (16H, H^{7}, H^{8}, H^{11}, H^{12}, H^{25}, H^{26}, H^{29}, H^{30}), 2.22 т (4H, *J* 6.7 Гц, H^{13}, H^{24}), 2.30 т (4H, *J* 6.4 Гц, H^{6}, H^{31}), 4.20 т (4H, *J* 4.5 Гц, H^{2}, H^{3}), 4.65 с (2H, H^{18}, H^{19}), 5.40 с (2H, OH^{18}, OH^{19}), 9.85 уш.с (2H, NH^{16}, H^{21}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.48 к (CH_3^{14}, CH_3^{23}), 23.72 т (C^{12}, C^{25}), 24.78 т (C^{7}, C^{30}), 29.03, 29.12, 29.16, 29.22 т ($C^{8} \div C^{11}$, $C^{26} \div C^{29}$), 34.04 т (C^{6}, C^{31}), 34.09 т (C^{13}, C^{24}), 61.98 т (C^{2}, C^{3}), 71.76 д (C^{18}, C^{19}), 158.40 с (C^{14}, C^{23}), 168.39 с (C^{17}, C^{20}), 173.54 с (C^{5}, C^{32}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 569 (100) $[M + H]^+$, 567 (100) $[M - H]^-$. $C_{28}H_{48}N_4O_8$. 568.7027. Вычислено, %: C 62.20, H 9.60, N 10.02. Найдено, %: C 62.13, H 9.51, N 9.85.

5,28-Диметил-15,18-диокса-3,4,29,30-тетрааза-1(2',6')-пиридинациклодитриаконта-4,28-диен-2,14,19,31-тетрон (8). Выход 0.23 г (37%), густое масло. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1590 (Ar), 1634 (C=N), 1668 (CONH), 1728 (O=C–O), 3336 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.90–1.18 м (4H, H^{8}, H^{25}), 1.20–1.37 м (8H, H^{9}, H^{10}, H^{11}, H^{22}, H^{23}, H^{24},), 1.50–1.710 м (8H, H^{7}, H^{12}, H^{21}, H^{26}), 1.90 к (6H, CH_3^{5}, CH_3^{28}), 2.10 т (4H, *J* 6.9 Гц, H^{13}, H^{20}), 2.20 т (4H, *J* 6.4 Гц, H^{6}, H^{27}), 4.05 т (4H, *J* 4.5 Гц, H^{16}, H^{17}), 7.75 уш.с. (1H, $H^{4'}$), 8.00 уш.с. (2H, $H^{3'}$, $H^{5'}$), 9.85 уш.с (2H, NH^{3}, H^{30}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 14.76 к (CH_3^{5}, CH_3^{28}), 23.06 т (C^{12}, C^{21}), 24.92 т (C^{7}, C^{26}), 28.31, 28.45, 28.52 т (C^{9}, C^{10}, C^{11}, C^{22}, C^{23}, C^{24}), 33.35 т (C^{8}, C^{25}), 38.83 т (C^{13}, C^{20}), 42.96 т (C^{6}, C^{27}), 61.31 т (C^{16}, C^{17}), 124.99 ($C^{4'}$), 138.52 т ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 147.95 с ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 158.44 с (C^{5}, C^{28}), 160.32 с (C^{2}, C^{31}), 172.75 с (C^{14}, C^{19}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 586 (20) $[M + H]^+$. $C_{31}H_{47}N_5O_6$. 585.7347. Вычислено, %: C 62.27, H 9.63, N 10.98. Найдено, %: C 62.57, H 9.09, N 10.96.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00466.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Толстиков Г.А. *ХПС*. **2000**, *36*, 87. doi 10.1007/BF02236410
2. Shi D., Zhao Ya., Yan H., Fu H., Shen Y., Lu G., Mei H., Qiu Y., Li D., Liu W. *Int J. Clin. Pharmacol. Therap*. **2016**, *54*, 343. doi 10.5414/CP202460
3. Химическая энциклопедия. М.: Сов. энциклопедия, **1990**, *5*, 671 с.
4. Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р., Денисова К.С., Нугуманов Т.Р., Толстиков А.Г., Ишмуратов Г.Ю. *Макрогетероциклы*. **2018**, *11*, 193. doi 10.6060/mhc170727y
5. Вейганд–Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Изд-во Химия, **1968**. 944 с. [Organischchemische Experimentierkunst, Leipzig, **1964**.]

Undecylenic Acid in the Synthesis of Macroheterocycles with Nitrogen-containing and Ester Fragments

G. R. Mingaleeva, M. P. Yakovleva, R. R. Salakhutdinov, G. A. Tolstikov, and G. Yu. Ishmuratov*

Ufa Institute of chemistry of the Ufa Federal research center RAS,
450054, Russia, Republic Bashkortostan, Ufa, prospekt Oktyabrya, 71
**e-mail: insect@anrb.ru*

Received October 03, 2018
Revised February 10, 2019
Accepted February 13, 2019

Synthesis of four potentially biologically active 31-, 32 - and 33-membered macroheterocycles with nitrogen-containing and ester fragments using undecylenic acid is developed. It was based on [1+1]-condensation of the intermediate [ethane-2,1-diyl bis(10-oxohexanoate)] with full dihydrazides of malonic, glutaric, L-(+)-tartaric or 2,6- pyridinedicarboxylic acids. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR and NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: undecylenic acid, ethylene glycol, dihydrazides, macrolides, nitrogen-containing fragments, [1+1]- and [2+1]-condensations