

УДК 547.811 + 547.826.1

СИНТЕЗ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛОВ СО СЛОЖНОЭФИРНЫМИ И ДИГИДРАЗИДНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ 2,6-ПИРИДИНДИКАРБОНОВОЙ И АДИПИНОВОЙ КИСЛОТ ИЗ ТЕТРАГИДРОПИРАНА

© 2020 г. В. А. Выдрина, К. С. Денисова, М. П. Яковлева*, Е. М. Вырыпаев,
А. Г. Толстиков, Г. Ю. Ишмуратов

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: insect@anrb.ru

Поступила в редакцию 08 октября 2020 г.

После доработки 12 октября 2020 г.

Принята к публикации 14 октября 2020 г.

Из доступного нефтехимического продукта тетрагидропирана разработаны эффективные синтезы трех потенциально полезных макрогетероциклов со сложноэфирными и дигидразидными фрагментами 2,6-пиридиндикарбоневой и адипиновой кислот через промежуточный 8-гидроксиоктан-2-он с использованием на ключевых стадиях [2+1]-взаимодействия последнего с дихлорангидридами вышеназванных дикарбоневых кислот и [1+1]-конденсации образующихся α,ω -дикетодиэфиров с дигидразидами тех же дикислот. Структура полученных соединений подтверждена с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии и хромато-масс спектрометрии.

Ключевые слова: тетрагидропиран, 8-гидроксиоктан-2-он, макрогетероциклы со сложноэфирными и дигидразидными фрагментами 2,6-пиридиндикарбоневой и адипиновой кислот, [2+1]- и [1+1]-конденсации.

DOI: 10.31857/S0514749220120150

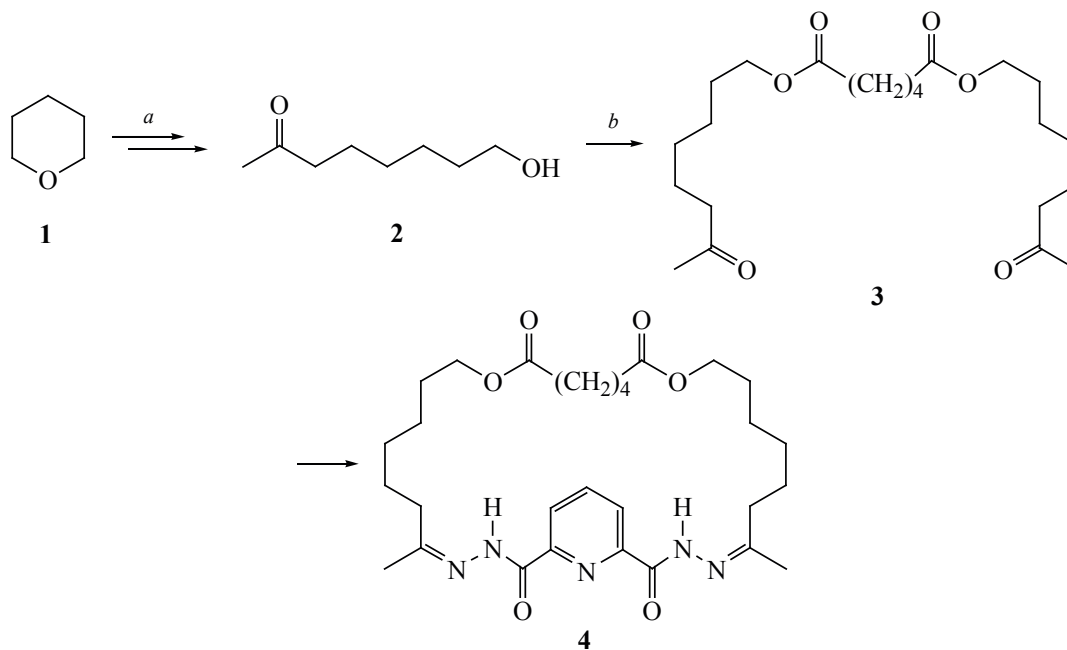
Известно [1, 2], что введение в макроциклы фрагмента 2,6-пиридиндикарбоневой кислоты способствует проявлению широкого спектра фармакологической активности (антибактериальной, противовоспалительной, антикоагулянтной, противопухоловой) и комплексообразующих свойств.

Ранее нами сообщалось [2] о [2+1]-взаимодействии доступного из тетрагидропирана (1) [3] кетоспирта (2) с дихлорангидридом адипиновой кислоты и последующей [1+1]-конденсации промежуточного α,ω -дикетодиэфира (3) с дигидразидом 2,6-пиридиндикарбоневой кислоты (4) с

образованием 29-членного макрогетероцикла (5), содержащего пиридиновое кольцо, дигидразидные функции и две сложноэфирные группы (схема 1).

В продолжение этих исследований выполнена [2+1]-конденсация ключевого гидроксикетона (2) с дихлорангидридом 2,6-пиридиндикарбоневой кислоты с получением симметричного α,ω -дикетодиэфира (7). При последующем [1+1]-взаимодействии с пиридин-2,6-дикарбодигидразидом (4) при комнатной температуре в системе диоксан–вода в условиях высокого разбавления образуется целевой макрогетероцикл (8), содержащий фрагменты

Схема 1.



a, условия из [3]; *b*, условия из [2].

диэфира и дигидразида 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты с хорошим выходом. При [1+1]-циклоконденсации дикетона (7) с дигидразидом адипиновой кислоты был получен макроцикл (9) с выходом 63% (схема 2).

Взаимодействием дикетодиэфира (3) с дигидразидом адипиновой получили макроцикл (10) – гомолог макролида с гидразидными фрагментами (11), проявившего значительную *in vitro* и *in vivo* активность по отношению к музейным и полевым штаммам патогенных микроорганизмов (золотистый стафилококк, кишечная и синегнойная палочка) (схема 3) [4].

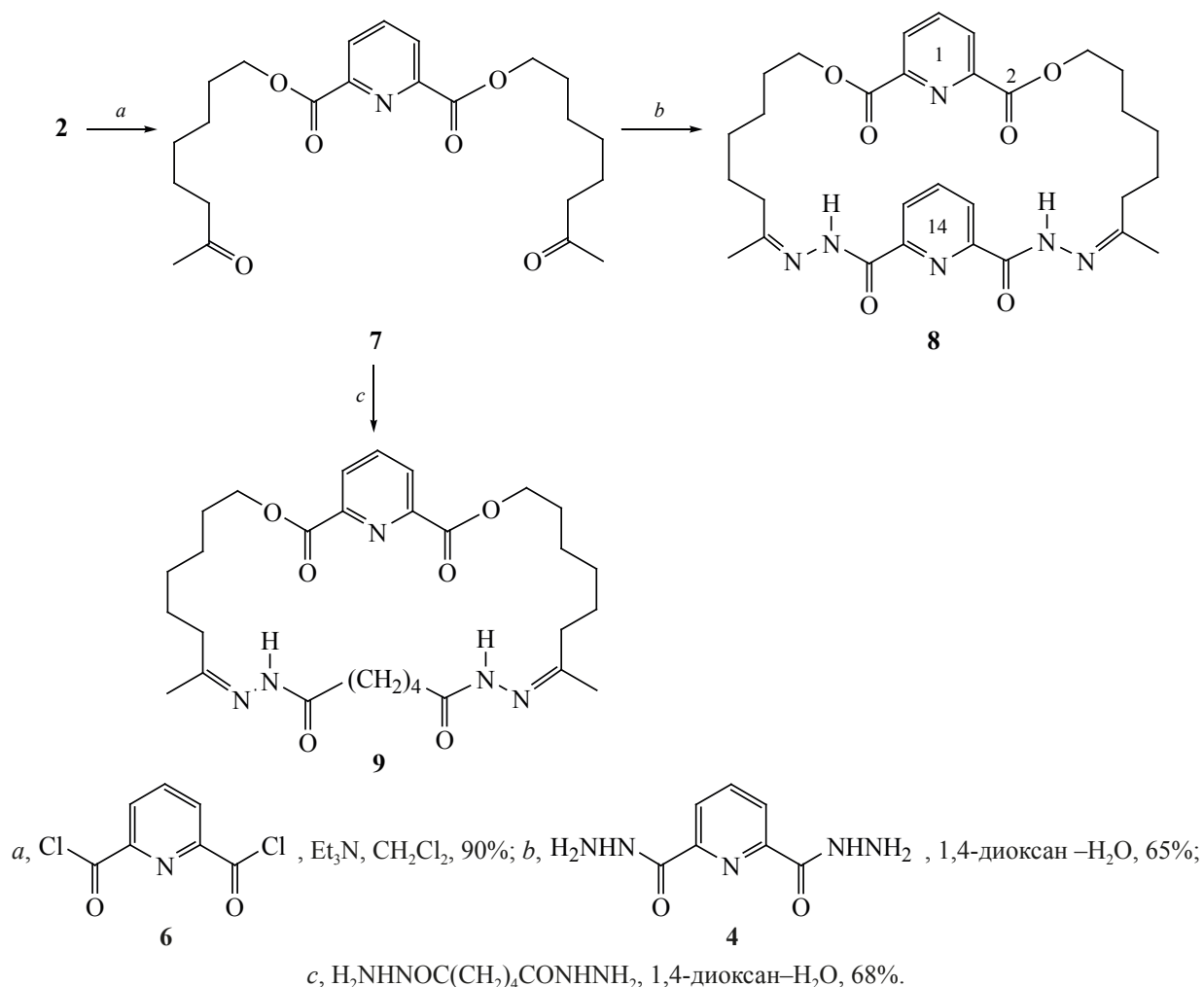
Строение синтезированных макрогетероциклов 8–10 установлено методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии, химическая чистота (94–95%) определена ВЭЖХ.

Бис(7'-оксооктил)пиридин-2,6-дикарбоксилат (7). К перемешиваемому раствору 3.00 г (20.6 ммоль) гидроксикетона (2) [3] в 2 мл абс. триэтиламина прибавляли раствор 2.10 г (10.3 ммоль) хлорангидрида пиридиндикарбоновой кислоты, полученного согласно [5], в 20 мл абс. диэтилового эфира. Через 48 ч (контроль ТСХ) реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, по-

следовательно промывали 5%-ной HCl (3×15 мл) и насыщенным раствором NaCl (3×15 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , петролейный эфир– Et_2O , 5:1), получили 3.60 г (85%) дикетодиэфира (7), густое масло, R_f 0.32 (петролейный эфир– Et_2O , 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1584 (Ar), 1706 (C=O), 1735 (O=C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.18–1.90 м (16H, H-2'–H-5'), 2.12 с (6H, H-8'), 2.45 т (4H, H-6', *J* 7.2), 4.40 т (4H, H-1', *J* 6.6), 8.00 т (1H, H-4, *J* 7.7), 8.25 д (2H, H-3, H-5, *J* 7.7). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.53 т (C-3'), 25.64 т (C-5'), 28.31 т (C-2'), 28.68 т (C-4'), 29.83 т (C-8'), 43.49 т (C-6'), 66.08 т (C-1'), 127.69 д (C-4), 138.13 д (C-3, C-5), 148.53 (C-2, C-6), 164.52 (C-2– CO_2 , C-6– CO_2), 209.01 (C-7'). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 (100.0) [$M + \text{H}$] $^+$, 442 (33.5) [$M + \text{Na}$] $^+$, 458 (25.0) [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: C 64.88; H 8.01; N 4.31. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 64.85; H 7.93; N 4.34. M 419.51.

Общая методика получения макроциклических дигидразидов 8, 9. К 0.50 г (1.20 ммоль) дикетона 7 в 10.5 мл перегнанного диоксана при интенсивном перемешивании медленно прибавляли 1.20 ммоль дигидразида 2,6-пиридиндикарбоновой (4) [2] или адипиновой [7] кислот в

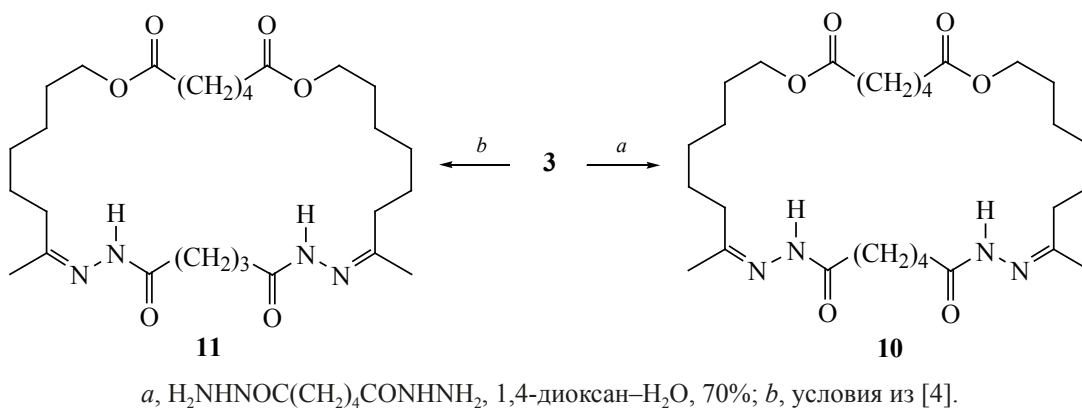
Схема 2.



2.1 мл H_2O . Перемешивали до полного расходования исходного α,ω -дикетона (48 ч, контроль ТСХ), упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл CH_2Cl_2 , промывали водой (3×5 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. К по-

лученному остатку при перемешивании добавляли последовательно 2 мл сухого CH_2Cl_2 и 10 мл гексана, выдерживали до разделения слоев, верхний из которых декантировали. Остаток промывали 5 мл гексана и упаривали в вакууме.

Схема 3.



5,23-Диметил-2,13,15,26-тетраоксо-12,16-диокса-3,4,24,25-тетрааза-1,14(2,6)-дипиридинациклогексакоза-4,23-диенафан (8). Выделили 0.45 г (65%), густое масло, R_f 0.02 (хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3343 (NH), 1735 (O=C–O), 1683 (CONH), 1634 (C=N), 1590 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.31–1.42 м (8H, H-8, H-9, H-19, H-20), 1.60–1.68 м (4H, H-7, H-21), 2.18 с (6H, CH_3 -5, CH_3 -23), 2.28–2.32 м (4H, H-10, H-18), 2.42 т (4H, H-6, H-22, J 6.8), 4.07 т (4H, H-11, H-17, J 6.7), 8.06 т (1H, H-14⁴, J 7.7), 8.11 т (1H, H-1⁴, J 7.6), 8.25 д (2H, H-14³, H-14⁵, J 7.7), 8.47 д (2H, H-1³, H-1⁵, J 7.6), 10.20 уш.с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.27 к (CH_3 -5, CH_3 -23), 23.58 т (C-9, C-19), 25.68 т (C-7, C-21), 28.38 т (C-8, C-20), 39.10 т (C-10, C-18), 43.54 т (C-6, C-22), 64.37 т (C-11, C-17), 126.02 д (C-1³, C-1⁵), 136.29 д (C-14⁴), 127.73 д (C-14³, C-14⁵), 139.36 д (C-1⁴), 148.57 (C-14², C-14⁶), 148.55 (C-1², C-1⁶), 158.97 (C-5, C-23), 164.57 (C-2, C-26), 164.89 (C-13, C-15). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 579 (4.4) [$M + \text{H}$]⁺, 601 (100) [$M + \text{Na}$]⁺, 659 (24.0) [$M + 2(\text{CH}_3\text{CN})$]⁺; (Scan–): 577 (24.8) [$M - \text{H}$][–]. Найдено, %: C 62.25; H 6.67; N 14.55. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.27; H 6.62; N 14.52. M 578.66.

10,21-Диметил-2,13,18,29-тетраоксо-3,28-диокса-11,12,19,20-тетрааза-1(2,6)-пиридинациклононакоза-10,20-диенафан (9). Выделили 0.45 г (68%), густое масло, R_f 0.02 (хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1030 (C–O–C), 1639 (C=N), 1683 (CONH), 1735 (O=C–O), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., (J , Гц): 1.35–1.45 м (8H, H-6, H-7, H-24, H-25), 1.48–1.70 м (8H, H-8, H-15, H-16, H-23), 1.76 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -21), 2.20 т (4H, H-14, H-17, J 7.2), 2.58 т (4H, H-9, H-22, J 6.8), 4.10 т (4H, H-4, H-27, J 6.6), 8.10 т (1H, H-1⁴, J 7.6), 8.27 д (2H, H-1³, H-1⁵, J 7.6), 8.70 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.10 к (CH_3 -10, CH_3 -21), 23.60 т (C-6, C-25), 24.00 т (C-15, C-16), 25.63 т (C-8, C-23), 28.40 т (C-7, C-24), 28.80 т (C-14, C-17), 38.80 т (C-5, C-26), 43.61 т (C-9, C-22), 64.40 т (C-4, C-27), 127.00 д (C-1³, C-1⁵), 139.20 д (C-1⁴), 148.50 (C-1², C-1⁶), 150.80 (C-10, C-21), 164.90 (C-2, C-29), 173.60 (C-13, C-18). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 558 (100.0) [$M + \text{H}$]⁺, 556 (78.0) [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 62.45; H 7.83; N 12.54. $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.46; H 7.77; N 12.56. M 557.68.

15,26-Диметил-2,7,18,23-тетраоксо-1,8-диокса-16,17,24,25-тетраазаациклодотриаконта-15,25-диен (10). К 0.50 г (1.30 ммоль) diketона (3) [3] в 11.5 мл перегнанного диоксана при интенсивном перемешивании медленно прибавляли 0.23 г (1.30 ммоль) дигидрида адипиновой кислоты в 2.3 мл H_2O . Перемешивали до полной конверсии исходного α,ω -дикетона (7) (48 ч, контроль ТСХ), упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл CH_2Cl_2 , промывали водой (3×5 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. К полученному остатку при перемешивании добавляли последовательно 2 мл сухого CH_2Cl_2 и 10 мл гексана, выдерживали до разделения слоев, верхний из которых декантировали. Остаток промывали 5 мл гексана и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из смеси (1:1) хлороформа и петролейного эфира, выход 0.48 г (70%), твердое вещество, т.пл. 89–90°C, R_f 0.03 (хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1030 (C–O–C), 1639 (C=N), 1683 (CONH), 1735 (O=C–O), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.25–1.40 м (8H, H-10, H-11, H-30, H-31), 1.42–1.70 м (16H, H-4, H-5, H-12, H-13, H-20, H-21, H-28, H-29), 1.78 с (6H, CH_3 -15, CH_3 -26), 2.00–2.30 м (6H, H-3, H-6, H-19, H-22), 2.60 т (4H, H-14, H-27, J 6.8), 4.00 т (4H, H-9, H-32, J 6.6), 8.80 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.08 к (CH_3 -15, CH_3 -26), 23.53 т (C-20, C-21), 23.59 т (C-4, C-5), 24.75 т (C-13, C-28), 25.92 т (C-11, C-30), 28.09 т (C-12, C-29), 28.72 т (C-19, C-22), 34.33 т (C-10, C-31), 38.69 т (C-3, C-6), 43.50 т (C-14, C-27), 64.21 т (C-9, C-32), 152.10 (C-15, C-26), 164.90 (C-18, C-23), 173.60 (C-2, C-7). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): (Scan+): 537 (5.0) [$M + \text{H}$]⁺, 559 (36.5) [$M + \text{Na}$]⁺; (Scan–): 535 (26.0) [$M - \text{H}$][–]. Найдено, %: C 62.65; H 9.03; N 10.47. $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.66; H 9.01; N 10.44. M 536.70.

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 [рабочая частота 300.13 (^1H) и 75.47 (^{13}C) МГц] в растворах CDCl_3 . Элементарные анализы были проведены на EUROEA 3000 CHNS-анализаторе. Анализы ВЭЖХ выполнены на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20AD с диодноматричным детектором SPD-M20A (Shimadzu, Япония) с

использованием колонки Phenomenex 250×4.6 мм (сорбент – Luna C18 с диаметром частиц 5 мкм). В качестве подвижной фазы применялся элюент (вода–ацетонитрил, 95:5) со скоростью потока 1 мл/мин. Аналитическая длина волны 215 нм. Контроль ТСХ осуществляли на SiO₂ марки Sorbfil (Россия). Анализ масс-спектра проведен на приборе LCMS 2010 EV фирмы Shimadzu (шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле при расходе 100 мкл/мин) в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов методом АРСІ. Температура интерфейса 250°C, CDL 230°C, нагревателя 200°C, поток газа-небулайзера (осушенный азот) 1.5 л/мин. Чистоту выделенных соединений проверяли и отслеживали ход реакций с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, используя в качестве элюентов смесь петролейный эфир–диэтиловый эфир (5:1) либо хлороформ; пятна были визуализированы обработкой парами йода.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в данной статье расширен синтетический потенциал доступного нефтехимического продукта тетрагидропирана в направленном синтезе потенциально фармакологически активных макрогетероциклов со сложноэфирными функциями и гидразидными фрагментами 2,6-пиридиндикарбоновой и адипиновой кислот.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК, ВЭЖХ, масс-спектры) получены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gao M.Z., Reibenspies L.H., Zingaro R.A., Wang B., Xu Z.L. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 899–908. doi 10.1002/jhet.5570410609
2. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Шутова М.А., Яубасаров Н.Р., Муслухов Р.Р., Вырыпаев Е.М., Толстиков А.Г. *Макрогетероциклы*. **2014**, *7*, 321–324. doi 10.6060/mhc140374y
3. Ишмуратов Г.Ю., Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П., Шаханова О.О., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1392–1400. [Ishmuratov G.Yu., Mingaleeva G.R., Yakovleva M.P., Shakhanova O.O., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1416–1425.] doi 10.1134/S1070428011090260
4. Ишмуратов Г.Ю., Исмагилова А.Ф., Мингалеева Г.Р., Чудов И.В., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Кашипов Р.Н., Толстиков А.Г. *Бутлеровские сообщ.* **2009**, *16*, 21–25.
5. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Денисова К.С., Яковлева М.П., Газетдинов Р.Р., Вырыпаев Е.М., Толстиков А.Г. *XPC*. **2017**, 53–55. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Gazetdinov R.R., Vyrypaev E.M., Tolstikov A.G. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, *53*, 63–65.] doi 10.1007/s10600-017-1912-8
6. McKenzie B.M., Miller A.K., Wojtecki R.J., Johnson J.C., Burke K.A., Tzeng K.A., Mather P.T., Rowan S.J. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 8488–8495. doi 10.1016/j.tet.2008.05.075
7. Вейганд–Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*. М.: Химия, **1968**. [*Organisch-chemische Experimentierkunst*, Leipzig: Leipzig, **1964**.]

Synthesis of Macroheterocycles with Ester and Dihydrazide Fragments of 2,6-Pyridindicarboxylic and Adipic Acids from Tetrahydropyran

V. A. Vydrina, K. S. Denisova, M. P. Yakovleva*, E. M. Vyrypaev,
A. G. Tolstikov, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry – a Separate Structural Division of the Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
e-mail: insect@anrb.ru

Received October 8, 2020; revised October 12, 2020; accepted October 14, 2020

From the available petrochemical product tetrahydropyran, effective syntheses of three potentially useful macroheterocycles with ester and dihydrazide fragments of 2,6-pyridinedicarboxylic and adipic acids have been developed through the intermediate 8-hydroxyoctan-2-one using at key stages the [2+1]-interactions with diacids' dichlorides and [1+1]-condensation of the resulting α,ω -diketodiester with dihydrazides of the same diacids. The structure of the obtained compounds was confirmed using IR and NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry.

Keywords: tetrahydropyran, 8-hydroxyoctan-2-one, macroheterocycles with ester and dihydrazide fragments of 2,6-pyridinedicarboxylic and adipic acids, [2+1]- and [1+1]-condensations