

УДК 547.83

UDC 547.83

СИНТЕЗ 2-R-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-6-МЕТИЛНИКОТИНАТОВ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ**SYNTHESIS OF 2-R-4-HYDROXYMETHYL-6-METHYLNICOTINATES OF ALKALINE METALS**Костенко Екатерина Сергеевна
к.х.н., доцентKostenko Ekaterina Sergeevna
Cand.Chem.Sci., associate professorКайгородова Елена Алексеевна
д.х.н., профессорKaygorodova Elena Alekseevna
Dr.Sci.Chem., professor*Кубанский государственный аграрный университет, Краснодар, Россия*

Новые 2-R-4-гидроксиметил-6-метилникотинаты щелочных металлов синтезированы реакцией щелочного гидролиза производных 6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-3-она

New 2-R-4-hydroxymethyl-6-methylnicotinates of alkaline metals are synthesized by alkaline hydrolysis of derivatives 6-methyl-1,3-dihydrofuro-[3,4-c]pyridine-3-on

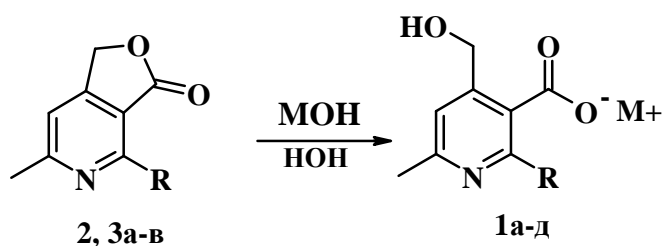
Ключевые слова: НИКОТИНАТЫ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ, 1,3-ДИГИДРОФУРОПИРИДИНОН, ГИДРОЛИЗ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Keywords: NIKOTINATES OF ALKALINE METALS, 1,3-DIHYDROFUROPYRIDINEON HYDROLYSIS, BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Пиридиновое ядро входит в состав важнейших биологически активных природных соединений, наиболее важные из них – кофермент никотинамид-адениндинуклеотид, витамин ниоцин, пиридоксин (витамин В₆) [1]. Многие синтетические производные пиридина применяются в качестве лекарств, красителей, регуляторов роста растений. Так, некоторые N-алкил-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрилы проявляют противовирусную активность в отношении вируса осповакцины [2], соединения ряда 1-[1-арилметилен]-6-метил-3-тиоксо-1,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,4-с]пиридин-4-онов [3] и 2-арил-тиено[2,3-*b*]пиридинов [4] обладают выраженным антибактериальным действием в отношении *Escherichiacoli* и *Staphylococcus aureus*. Замещенные и аннелированные пиридины применяются в сельском хозяйстве. Например, паракват [5, 6] – дихлорид N,N'-ди-метил-4,4'-дипиридила, широко используется как гербицид. Конденсированные производные пиридина – 6-метил-1,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,4-с]пиридин-3,4-дион и его N-алкиланоги проявляют

свойства активаторов прорастания стратифицированных семян яблони [7, 8, 9], 5-метил-4-гидроксиметил-2-хлорникотинат калия является перспективным регулятором роста ряда сельскохозяйственных культур [10]. Вещества с рострегулирующей активностью обнаружены в рядах 3-фенил-изоксазоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]-пиридина [11], этил 3-(1*H*-1-пирролил)-тиено[2,3-*b*]пиридинов [12]. Вместе с тем, низкая растворимость аннелированных пиридинов затрудняет их использование.

Удобным способом синтеза водорастворимых никотинатов **1** представляется реакция щелочного гидролиза 6-метил-2-хлор-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3-она **2** [13] и 6-метил-4-сульфанил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-3-онов **3а-в** – весьма доступных соединений. Способ синтеза последних описан в работах [14, 15]. В отличие от 2(5*H*)-фура-нона щелочной гидролиз аннелированных лактонов **2**, **3а-в** проводят в кипящей водно-спиртовой среде. При проведении гидролиза использовалось эквимолярное соотношение реагентов. За ходом реакции следили методом ТСХ по расходу исходных лактонов. В зависимости от природы участвующих в реакции лактонов и щелочей выходы соединений **1а-г** составляют 52-80 % (табл.1), а время от 2 до 10 ч (экспериментальная часть).

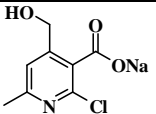
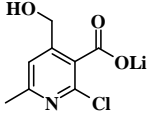
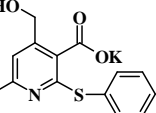
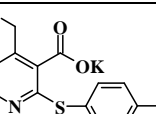
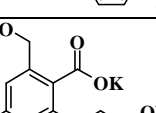


1а,б, **2** R=Cl, **1в**, **3а** R=SC₆H₅, **1г**, **3б** R=SC₆H₄-(4-*tert*-butyl),
1д, **3в** R=SCH₂CH₂OH, **1аМ** = Na, **1бМ** = Li, **1в-дМ** = К

Соли **1**– бесцветные кристаллы, растворимы в воде, уксусной кислоте, спирте, не растворяются в алканах, эфире, хлороформе, ацетоне.

Физико-химические характеристики соединений **1** представлены в таблице 1.

Таблица 1– Физико-химические характеристики 6-метил-4-гидроксиметил-2-хлор(сульфанил)никотинатов **1а-г**.

Соединение	Структурная формула	Т разл., °С	Брутто-формула	Найдено(вычислено),%			Выход, %
				С	Н	N	
1а		187-189	C ₈ H ₇ ClNO ₃ Na	<u>42,32</u> 42,98	<u>3,08</u> 3,16	<u>6,12</u> 6,26	72
1б		210-212	C ₈ H ₇ ClNO ₃ Li	<u>45,99</u> 46,30	<u>3,36</u> 3,40	<u>6,65</u> 6,75	52
1в		>250	C ₁₄ H ₁₂ NO ₃ SK	<u>54,29</u> 53,65	<u>3,05</u> 3,86	<u>4,23</u> 4,47	73
1г		>250	C ₁₈ H ₂₀ NO ₃ SK	<u>58,02</u> 58,51	<u>4,86</u> 5,45	<u>3,70</u> 3,79	76
1д		>250	C ₁₀ H ₁₂ NO ₄ SK	<u>42,97</u> 42,68	<u>4,04</u> 4,30	<u>5,13</u> 4,98	80

Структура солей никотиновой кислоты **1а-д** подтверждена данными ИК-спектров (экспериментальная часть). В ИК спектрах солей **1а-д** по сравнению со спектрами исходных лактонов **2** и **3а-в** [13] отсутствует полоса поглощения карбонильной группы лактонного кольца и появляются полосы валентных колебаний карбоксилат-аниона и гидроксильной группы соответственно при 1555-1550см⁻¹ и 3380-3200см⁻¹. Интенсивное поглощение при 1600-1560 см⁻¹ отнесено валентным колебаниям С=C и С=N связей [16, 17].

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе Specord IR-71 (в вазелиновом масле).

Температуры плавления измерялись в стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не корректировались.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol. Время проведения синтеза соединений определяли по исчезновению исходных лактонов **2**, **3а-в** в реакционной смеси, для чего в качестве элюентов использовали смеси: гексан:ацетон при объемном соотношении 5:1 (получение веществ **1а-г**), а в случае соединения **1д** – соотношение 2:1.

6-Метил-4-гидроксиметил-2-хлорникотинат натрия 1а. К 1,84 г (0,01 моль) 6-метил-4-хлор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-3-она **2в** 20 мл этанола прибавляют 0,40 г (0,01 моль) гидроксида натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь кипятят 1 ч, затем растворитель упаривают почти досуха. Остаток растворяют в спирте и добавляют эфир. Кристаллы продукта отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 1,60 г (72%).

Аналогично получены литиевая соль **1б** (кипячение в течение 10 ч) и калиевые соли **1в-д** (кипячение – 2 ч).

ИК спектры соединений 1а-д.

6-метил-4-гидроксиметил-2-хлорникотинат натрия 1а. ИК спектр: ν , см^{-1} (вазелиновое масло): 3220 (O – H); 1600 (C=C, C=N); 1555 (COO^-).

6-метил-4-гидроксиметил-2-хлорникотинат лития 1б. ИК спектр: ν , см^{-1} (вазелиновое масло): 3320 (O – H); 1600 (C=C, C=N); 1550 (COO^-).

6-метил-4-гидроксиметил-2-фенилсульфанилникотинат каля 1в. ИК спектр: ν , см^{-1} (вазелиновое масло): 3330 (O – H); 1600 (C=C, C=N); 1560-1550 (COO^-).

6-метил-4-гидроксиметил-2-[4-(трет-бутил)фенилсульфанил]никотинат каля 1г. ИК спектр: ν , см^{-1} (вазелиновое масло): 3330 (O – H); 1600 (C=C, C=N); 1560-1550 (COO^-).

6-метил-4-гидроксиметил-2-(2-гидроксиэтилсульфанил)никотинат калия 1д. ИК спектр: ν , cm^{-1} (вазелиновое масло): 3330 (O – H); 1600 (C=C, C=N); 1560-1550 (COO⁻).

Литература

1. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений – М.: Мир, 2004. – 728 с.
2. Кульневич В. Г., Кайгородова Е. А., Арустамова И. С., Коробченко Л. В., Владыко Г. В., Бореко Е. И. Синтез и противовирусная активность N-алкил-3-циано-2-пири-донов и 3-циано-2-алкоксипиридинов // Хим.-фармац. журн. – 1990. – Т.24. – № 2. – С. 132-134.
3. Кайгородова Е. А., Михайличенко С. Н., Василин В. К., Терехов В. И., Кульневич В. Г. Исследования в области фуropyридинов 7. Синтез и антибактериальная активность арилиден-3-оксо-4-тиофуоро[3,4-с]пиридинов // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32. – № 4. – С. 25-26.
4. Кайгородова Е. А., Василин В. К., Терехов В. И., Муртазаева Л. В., Крапивин Г. Д., Кайгородова Е. А. Антибактериальная активность 3-амино-2-фурил(бензил)тиено-[2,3-*b*]пиридинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение 3. Труды Краснодарского научного центра РАМН и Администрации Краснодарского края. – 2002. – С. 62-63.
5. <http://paraquat.com/>
6. Summers L.A. The bipyridinium herbicides, Academic Press, London, 1980.
7. А.с. 1565453 СССР. 1990. А 01 N 43/90. Средство для предпосевной обработки стратифицированных семян яблок. / Е.А. Кайгородова, И.С. Арустамова, Н.И. Ненько, В.Г. Кульневич, И.В. Хвостова, Ю.С. Поспелова, Л.С. Наумова, П.А. Галенко-Ярошевский, В. В. Барташевич.
8. А.с. 1573828 РФ. 1988. МКИ⁵С 07 D 491/048. 5-Бензил-6-метил-3,4-диоксо-1Н-фуоро-[3,4-с]-пиридин, проявляющий свойства активатора прорастания стратифицированных семян яблоки / Е.А. Кайгородова, Н.И. Ненько, В.Г. Кульневич, И.В. Хвостова, Ю.С.Поспелова, Л.С. Наумова, П.А. Галенко-Ярошевский, В.В. Барташевич (РФ).
9. Кайгородова Е. А., Квак С. Н., Барчукова А. Я., Конюшкин Л. Д. Новые регуляторы роста растений на основе 3-циано-2(1Н)-пиридинов // Вторая международная конф. по регуляторам роста и развития растений: Тез.докл. – М., 1993. – Ч.2.-С.233.
10. А.с. 1711459 РФ. 1990. МКИ³С 07 D 213/80. 6-Метил-4-гидроксиметил-2-хлор-никотинат калия, активирующий прорастание семян сельскохозяйственных культур / Е.А. Кайгородова, Н.И. Ненько, В.Н. Казакова, В.П. Смоляков, В.Г. Кульневич, И.В. Хвостова, Т.С. Дубоносов, Г.И. Третьяков, П.А. Галенко-Ярошевский, В.В. Барташевич (РФ).
11. Патент 2196772 РФ. 2003. МПК 7 С 07 D 495/14. 6-Метил-4-метоксиметил-3-фенил-изоксазол[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин, проявляющий росторегулирующую и антистрессовую активность / В.К. Василин, Е. А. Кайгородова, Г.Д.Крапивин, Н.И. Ненько, Е.В. Федюн.
12. Патент 2220958 РФ. 2004. МПК 7 С 07 D 213/64. 4-(6-Метил-4-метоксиметил-3-ци-ано-2-пиридилокси)бензоат калия, проявляющий росторегулирующую активность / Е.А. Кайгородова, В.К. Василин, Н.И.Ненько, Л.В. Дядюченко, Г. Д. Крапивин.

13. Bruce W.F., Coover H.W. Pyridine derivatives. 1. 3-Cyano-4-ethoxymethyl-2-pyridone and some related transformation products // J. Amer. Chem. Soc. – 1944. – V. 66. – № 12. – P. 2092-2094.

14. Кайгородова Е. А., Арустамова И. С., Кульневич В. Г., Джигирь Е. М. 6-R-3,4-диоксо-1Н-фуоро[3,4-с]пиридин – синтон тонкого органического синтез // III Все-союзн. совещ. по химическим реактивам: Тез. докл. – Ашхабад, 1989. – Т. 3. – С. 36.

15. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Ниязымбетов М. Е., Квак С. Н., Заплишный В. Н., Литвинов В. П. Электрохимический синтез и исследование замещенных 2-тиопиридинов // Изв. Академии наук. Сер. химич. – 1994. – № 12. – С. 2215-2219.

16. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 1965. – 216 с.

17. Беллами А. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ. – 1963. – 560 с.

References

1. Dzhoul' Dzh., Mills K. Himija geterociklicheskih soedinenij – М.: Mir, 2004. – 728 s.

2. Kul'nevich V. G., Kajgorodova E. A., Arustamova I. S., Korobchenko L. V., Vladyko G. V., Boreko E. I. Sintez i protivovirusnaja aktivnost' N-alkil-3-ciano-2-piri-donov i 3-ciano-2-alkoksipiridinov // Him.-farmac. zhurn. – 1990. – Т. 24. – № 2. – S. 132-134.

3. Kajgorodova E. A., Mihajlichenko S. N., Vasilin V. K., Terehov V. I., Kul'nevich V. G. Issledovanija v oblasti fuopiridinov 7. Sintez i antibakterial'naja aktivnost' ariliden-3-okso-4-tiofuoro[3,4-c]piridinov // Him.-farm. zhurn. – 1998. – Т. 32. – № 4. – S. 25-26.

4. Kajgorodova E. A., Vasilin V. K., Terehov V. I., Murtazaeva L. V., Krapivin G. D. Kajgorodova E. A. Antibakterial'naja aktivnost' 3-amino-2-furil(benzil)tieno-[2,3-b]piridinov // B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. Prilozhenie 3. Trudy Krasnodarskogo nauchnogo centra RAMN i Administracii Krasnodarskogo kraja. – 2002. – S. 62-63.

5. <http://paraquat.com/>

6. Summers L.A. The bipyridinium herbicides, Academic Press, London, 1980.

7. A.s. 1565453 CCCR. 1990. A 01 N 43/90. Sredstvo dlja predposevnoj obrabotki stratificirovannyh semjan jablok. / E.A. Kajgorodova, I.S. Arustamova, N.I. Nen'ko, V.G. Kul'nevich, I.V. Hvastova, Ju.S. Pospelova, L.S. Naumova, P.A. Galenko-Jaroshevskij, V. V. Bartashevich.

8. A.s. 1573828 RF. 1988. MKI5S 07 D 491/048. 5-Benzil-6-metil-3,4-diokso-1N-furo-[3,4-c]-piridin, projavljajushhij svojstva aktivatora prorastanija stratificirovannyh semjan jabloni / E.A. Kajgorodova, N.I. Nen'ko, V.G. Kul'nevich,

I.V. Hvastova, Ju.S. Pospelova, L.S. Naumova, P.A. Galenko-Jaroshevskij, V.V. Bartashevich (RF).

9. Kajgorodova E. A., Kvak C. N., Barchukova A. Ja., Konjushkin L. D. Novye reguljatory rosta rastenij na osnove 3-ciano-2(1N)-piridonov // Vtoraja mezhdunarodnaja konf. po reguljatoram rosta i razvitija rastenij: Tez.dokl. – М., 1993. – Ch.2.-S.233.

10. A.s. 1711459 RF. 1990. MKI3S 07 D 213/80. 6-Metil-4-gidroksimetil-2-hlor-nikotinat kalija, aktivirujushhij prorastanie semjan sel'skohoz'jajstvennyh kul'tur / E.A. Kajgorodova, N.I. Nen'ko, V.N. Kazakova, V.P. Smoljakov,

V.G. Kul'nevich, I.V. Hvastova, T.S. Dubonosov, G.I. Tret'jakov, P.A. Galenko-Jaroshevskij, V.V. Bartashevich (RF).

11. Patent 2196772 RF. 2003. MPK 7 S 07 D 495/14. 6-Metil-4-metoksimetil-3-fenil-izoksazolo[3',4':4,5]tieno[2,3-b]piridin, projavljajushhij rostoregulirujushhuju i antistressovuju aktivnost' / V.K. Vasilin, E. A. Kajgorodova, G.D.Krapivin, N.I. Nen'ko, E.V. Fedjun.
12. Patent 2220958 RF. 2004. MPK 7 S 07 D 213/64. 4-(6-Metil-4-metoksimetil-3-ciano-2-piridiloksi)benzoat kalija, projavljajushhij rostregulirujushhuju aktivnost' / E.A. Kajgorodova, V.K. Vasilin, N.I.Nen'ko, L.V. Djadjuhenko, G. D. Krapivin.
13. Bruce W.F., Coover H.W. Pyridinederivatives. 1. 3-Cyano-4-ethoxymethyl-2-pyridone and somerelated transformation products // J. Amer. Chem. Soc. – 1944. – V. 66. – № 12. – P. 2092-2094.
14. Kajgorodova E. A., Arustamova I. S., Kul'nevich V. G., Dzhigir' E. M. 6-R-3,4-diokso-1N-furo[3,4-c]piridin – sinton tonkogo organicheskogo sintez // III Vse-sojuzn. soveshh. po himicheskim reaktivam: Tez.dokl. – Ashhabad, 1989. – T. 3. – S. 36.
15. Kajgorodova E. A., Konjushkin L. D., Nijazymbetov M. E., Kvak S. N., Zaplishnyj V. N., Litvinov V. P. Jelektrohimicheskij sintez i issledovanie zameshennyh 2-tiopiridinov // Izv. Akademiin auk. Ser.himich. – 1994. - № 12. – S. 2215-2219.
16. Nakanisi K. Infrakrasnye spektry i stroenie organicheskikh soedinenij. M.: Mir, 1965. – 216 s.
17. Bellami A. Infrakrasnye spektry slozhnyh molekul. M.: IL. – 1963. – 560s.