

Л. Д. Смирнов, В. И. Кузьмин, Ю. В. Кузнецов

СИНТЕЗ 6-МЕТИЛ- И 2-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-3-ГИДРОКСИПИРИДИНОВ И ИХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ, АМИНО- И ГИДРОКСИМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Исследовано аминотетилирование 6-метил- и 2-(2-фенилэтил)-3-гидрокси-пиридинов с вторичными аминами. Показано, что подобно 2-алкил-3-гидрокси-пиридинам аминотетилирование направлено первоначально в положение 6 и далее 4 пиридинового кольца. Нагреванием аминотетильных производных 6-метил- и 2-(2-фенилэтил)-3-гидрокси-пиридинов с уксусным ангидридом были получены соответствующие ацетоксипроизводные, которые нагреванием с соляной или бромистоводородной кислотами были переведены в гидрокси- и бромметильные производные. Изотиоуреидометильное и бензимидазолтиометильное производные синтезированы нагреванием бромметилзамещенного производного с тиомочевинной или с 2-меркаптобензимидазолом. Структуры соединений подтверждены данными спектров ЯМР ^1H .

Ключевые слова: изотиоуреидные и тиобензимидазолтильные производные, 2-(2-фенилэтил)-3-гидрокси-пиридин, аминотетилирование.

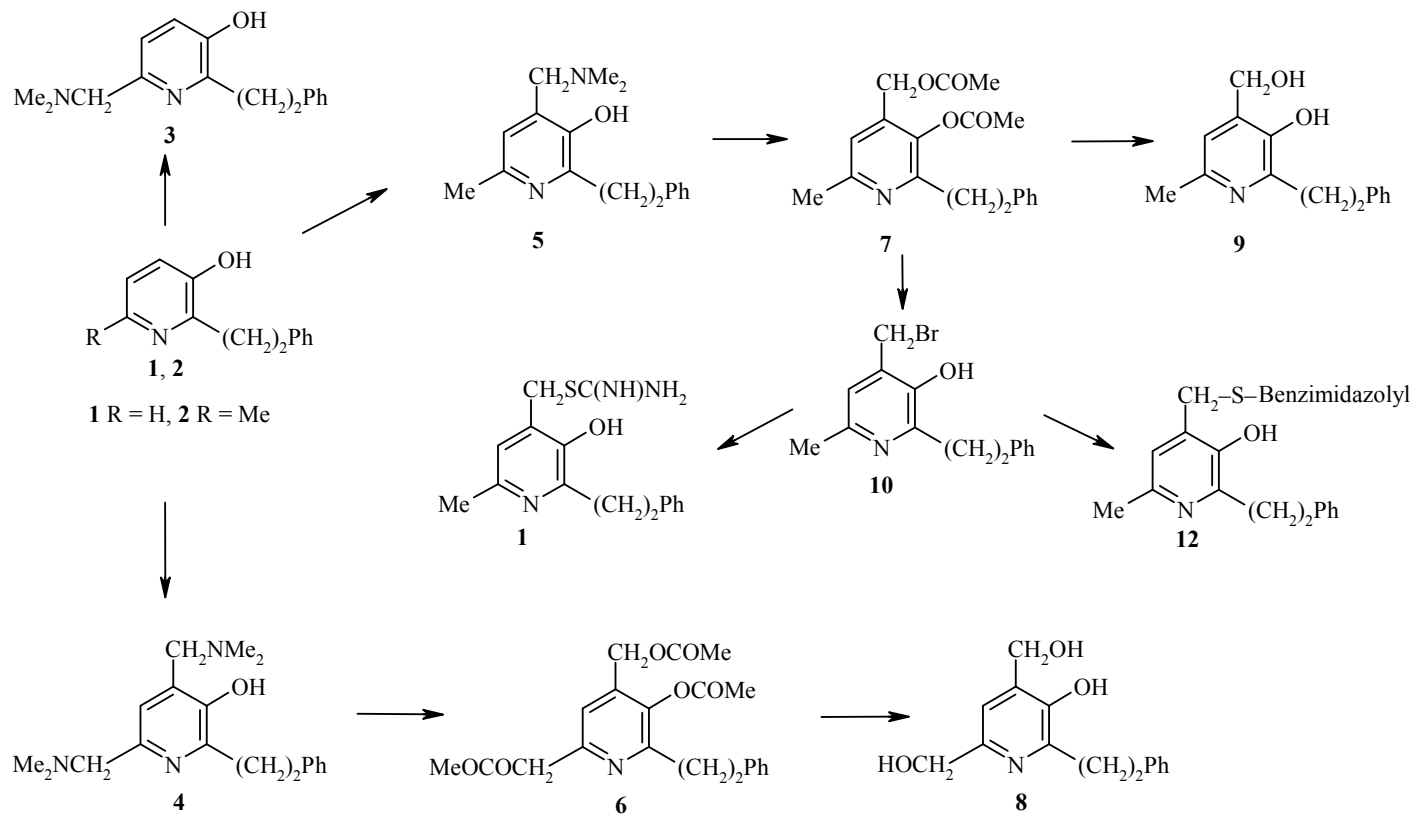
Среди известных синтетических антиоксидантов значительный интерес вызывают производные 3-гидрокси-пиридина (3-ГП), близкие по своему строению к группе витаминов B_6 [1]. Они обладают ингибирующим действием на свободно-радикальные реакции, изменяют структурно-функциональное состояние мембран, рецепторов и мембранно-связанных ферментов [2].

В результате систематических исследований фармакологических свойств производных 3-ГП выявлен ряд эффективных лекарственных препаратов ("Эмоксипин" и "Мексидол"), что открывает широкие возможности для поиска новых перспективных лекарственных средств в ряду 3-ГП [3].

Анализ связи структура–активность в ряду производных 3-ГП свидетельствует о том, что их биологическая активность определяется не только антирадикальной активностью и липофильными свойствами. Существенную роль в проявлении фармакологических свойств производными 3-ГП играют входящие в их структуру фармакофорные группы (аминотетильная, арилкильная, изотиоуреидная и др.) [2].

В связи с этим с целью поиска новых биоантиоксидантов в данном классе соединений нами проведен синтез изотиоуреидо-, бензимидазолтио-, амино- и гидроксиметильных производных 2-(2-фенилэтил)-3-ГП (1) и 6-метил-2-(2-фенилэтил)-3-ГП (2).

Синтез 4-изотиоуреидометил- и бензимидазолтиометилпроизводных 6-метил- и 2-(2-фенилэтил)-3-ГП проведен по схеме (с. 1190), включающей в качестве начального этапа аминотетилирование соединений 1 и 2 с последующей заменой аминотетильной группы на ацетокси- и далее на гидрокси- и бромметильную группы.



Ранее нами была установлена возможность аминотетилирования 3-ГП в положения 2 и 6 цикла, а в случае 2,6-диалкил-3-ГП – в положение 4 пиридинового цикла [4, 5]. В связи с этим мы исследовали аминотетилирование 2-фенилэтил-3-ГП (**1**) и 2-(2-фенилэтил-6-метил)-3-ГП (**2**). Исходные 3-ГП **1** и **2** были синтезированы по реакции Ледичке [6] нагреванием соответствующих фурилкетонсв с ацетатом аммония при 220–250 °С. Аминотетилирование пиридина **1** проводилось в аналогичных условиях, что и 2-алкил-3-ГП при стехиометрическом соотношении формальдегида и вторичного амина (диметиламин). В результате были получены 6-моно- и 4,6-бисзамещенные основания Манниха 2-фенилэтил-3-ГП **3–5** (табл. 1 и 2). В сходных условиях протекало аминотетилирование соединения **2**, приведшее к образованию 4-замещенного основания Манниха **5**. Структура 3-ГП **3–5** подтверждено данными спектров ЯМР ¹H.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н		
1	C ₁₃ H ₁₃ NO	<u>78.36</u>	<u>6.62</u>	203.5–204.5	52
		78.35	6.58		
2	C ₁₄ H ₁₅ NO	<u>78.82</u>	<u>7.06</u>	231–232	72
		78.87	7.04		
3	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O•2HCl	<u>58.27</u>	<u>6.62</u>	206–207	90
		58.31	6.74		
4	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O•3HCl	<u>53.95</u>	<u>7.13</u>	166–167	85
		53.92	7.16		
5	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O•2HCl•0.5H ₂ O	<u>57.88</u>	<u>6.85</u>	119–120	89
		57.94	7.15		
6	C ₂₁ H ₂₃ NO ₆	<u>65.20</u>	<u>5.87</u>	–*	75
		65.45	5.97		
7	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	<u>69.45</u>	<u>6.52</u>	–**	80
		69.67	6.48		
8	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ •HCl•H ₂ O	<u>57.67</u>	<u>6.64</u>	196–197	58
		57.36	6.37		
9	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ •HCl	<u>64.71</u>	<u>6.35</u>	221–222	70
		64.36	6.50		
10	C ₁₅ H ₁₇ Br ₂ NO	<u>46.47</u>	<u>4.36</u>	169–171	85
		46.49	4.39		
11	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ OS•2HCl	<u>51.35</u>	<u>5.62</u>	190–192	72
		51.30	5.66		
12	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ OS•2HCl•H ₂ O	<u>56.48</u>	<u>5.32</u>	190–192	85
		56.65	5.39		

* Т. кип. 170–172 °С (2–3 мм рт. ст.).

** Т. кип. 175–178 °С (1–3 мм рт. ст.).

Спектры ЯМР ^1H amino-, ацетокси- и гидроксиметилпроизводных
2-фенилэтил-3-ГП

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*
1	2.85 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 6.95–7.25 (5H, м, H аром.); 7.70–8.30 (3H, м, H пирид.)
2	2.40 (3H, с, CH_3); 3.30 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 6.95–7.25 (5H, м, H аром.); 7.70–8.30 (2H, м, H пирид.)
3	2.87 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.30 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.60 (2H, с, N-CH_2); 7.2–7.5 (5H, м, H аром.); 7.88 (1H, д, $J=9.0$, H-5); 8.05 (1H, д, $J=9.0$, H-4)
4	2.75 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.88 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.20 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.35 (2H, с, N-CH_2); 4.41 (2H, с, N-CH_2); 6.95–7.20 (5H, м, H аром.); 7.45 (1H, с, H-5)
5	2.48 (3H, с, CH_3); 2.80 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.5 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.40 (2H, с, N-CH_2); 6.80–7.20 (5H, м, H аром.); 7.45 (1H, с, H-5)
6	1.98 (3H, с, COCH_3); 2.03 (3H, с, COCH_3); 2.20 (3H, с, COCH_3); 2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.90 (2H, с, OCH_3); 5.15 (2H, с, OCH_3); 7.00–7.20 (5H, м, H аром.); 7.10 (1H, с, H-5)
7	1.83 (3H, с, COCH_3); 2.09 (3H, с, COCH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.81 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.90 (2H, с, OCH_2); 6.85 (1H, с, H-5); 7.10 (5H, м, H аром.)
8	3.26 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.81 (2H, с, CH_2OH); 4.83 (2H, с, CH_2OH); 7.15–7.30 (5H, м, H аром.); 7.88 (1H, с, H-5)
9	2.65 (3H, с, CH_3); 3.22 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.85 (2H, с, CH_2OH); 7.10–7.30 (5H, м, H аром.); 7.62 (1H, с, H-5)
10	2.59 (3H, с, CH_3); 3.22 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.86 (2H, с, CH_2Br); 7.0–7.5 (5H, м, H аром.); 7.60 (1H, с, H-5)
11	2.39 (3H, с, CH_3); 3.0 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.66 (2H, с, CH_2S); 6.70–7.20 (5H, м, H аром.); 7.30 (1H, с, H-5)
12	2.50 (3H, с, CH_3); 3.05 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.71 (2H, с, CH_2S); 6.70–7.30 (5H, м, H аром.); 7.65 (1H, с, H-5)

* Спектры записаны в CD_3OD (соединение **1**), D_2O (соединения **2–7**, **10–12**) и CDCl_3 (соединения **8**, **9**).

Нагреванием аминотильных производных **4** и **5** с уксусным ангидридом были получены соответствующие ацетоксипроизводные 3-ГП **6**, **7**. Далее, нагреванием ацетоксипроизводных 3-ГП с соляной или бромистоводородной кислотами были синтезированы гидроксиметил-3-ГП **8**, **9** и бромметильное производное 3-ГП **10**. Изотиоуреидометил- и бензимидазолиотиметилзамещенные **11** и **12** синтезированы нагреванием бромметильного производного **10** с тиомочевинной или с 2-меркаптобензимидазолом по схеме (см. с. 1190). Их строение подтверждено данными спектров ЯМР ^1H .

Синтезированные серосодержащие производные **11** и **12** проявили выраженные антигипоксические и актопротекторные свойства [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker AC-250 (250 МГц), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 1 и 2.

3-Гидрокси-2-(2-фенилэтил)пиридин (1). Смесь 6.0 г (0.03 моль) 3-фенил-1-(2-фурил)пропанола-1 и 6.9 г (0.09 моль) ацетата аммония нагревают 14 ч в автоклаве при 220–225 °С, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 100 мл H_2O , твердый осадок отфильтровывают, растворяют при нагревании на водяной бане в 1000 мл 2 н. NaOH . Раствор охлаждают до 20 °С, фильтруют и нейтрализуют пропусканием газообразного CO_2 или разбавленной 10% H_2SO_4 до pH 7. Выпавший осадок отделяют, сушат, сублимируют в глубоком вакууме, получают 3-ГП 1.

3-Гидрокси-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридин (2) получают аналогично соединению 1 из 6.9 г (0.03 моль) 1-(5-метил-2-фурил)-3-фенилпропанола-1 и 6.9 г (0.09 моль) ацетата аммония.

Дигидрохлорид 3-гидрокси-6-диметиламинометил-2-(2-фенилэтил)пиридина (3). К раствору 4.2 г (0.02 моль) соединения 1 в 20 мл спирта при постоянном перемешивании прибавляют 3 мл (0.022 моль) 33% водного диметиламина и 2.2 мл (0.022 моль) 30% водного раствора формальдегида. Смесь нагревают 28 ч на водяной бане, растворитель удаляют в вакууме, остаток в виде густого масла растворяют в безводном спирте, насыщают газообразным HCl . Получают соединение 3.

Тригидрохлорид 3-гидрокси-4,6-бис(диметиламинометил)-2-(2-фенилэтил)пиридина (4). К раствору 4.2 г (0.02 моль) соединения 1 в 20 мл спирта при постоянном перемешивании прибавляют 6 мл (0.042 моль) 33% водного диметиламина и 4 мл (0.042 моль) 30% водного раствора формальдегида. Смесь нагревают 28 ч на кипящей водяной бане. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток в виде густого масла растворяют в безводном спирте, насыщают газообразным HCl . Получают соединение 4.

Дигидрохлорид 3-гидрокси-4-диметиламинометил-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридина (5). К раствору 4.44 г (0.02 моль) соединения 2 в 30 мл спирта при постоянном перемешивании прибавляют 4.5 мл (0.032 моль) 33% водного диметиламина и 3 мл (0.032 моль) 30% водного раствора формальдегида. Смесь нагревают 28 ч на кипящей водяной бане. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток в виде густого масла растворяют в безводном спирте, насыщают газообразным HCl . Получают соединение 5.

3-Ацетокси-4,6-бис(ацетоксиметил)-2-(2-фенилэтил)пиридин (6). Раствор 0.05 моль соединения 4 в 100 мл свежеперегнанного $(\text{MeCO})_2\text{O}$ кипятят 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток перегоняют в глубоком вакууме. Получают соединение 6.

3-Ацетокси-4-ацетоксиметил-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридин (7) получают аналогично соединению 6.

Гидрохлорид 3-гидрокси-4,6-бисгидроксиметил-2-(2-фенилэтил)пиридина (8). Раствор 0.026 моль 3-ГП 6 в 100 мл 2 н. HCl кипятят 7 ч на водяной бане. Растворитель удаляют, остаток промывают сухим ацетоном и перекристаллизовывают из спирта. Получают соединение 8.

Гидрохлорид 3-гидрокси-4-гидроксиметил-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридина (9) получают аналогично соединению 8 из 3-ГП 7.

Гидробромид 4-бромметил-3-гидрокси-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридина (10). Раствор 3.27 г (0.01 моль) соединения 7 в 50 мл 48% HBr кипятят 3–4 ч, растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают со смесью *i*-PrOH и эфира, осадок отделяют, получают соединение 10.

Дигидрохлорид 3-гидрокси-4-изотиоуреидометил-6-метил-2-(2-фенилэтил)пиридина (11). Смесь 3.87 г (0.01 моль) гидробромид 10, 0.76 г (0.01 моль) тиомочевины, 50 мл абсолютного этанола кипятят 7 ч с обратным холодильником, растворитель отгоняют досуха, остаток растворяют в 20 мл воды, нейтрализуют 10% водным раствором KOH до pH 7, отделяют, промывают водой, сушат и прибавляют спиртовой раствор HCl . Получают соединение 11.

Дигидрохлорид 4-(бензимидазол-2-илтиометил)-3-гидрокси-6-метил-2-(2-фенилэтил)-пиридина (**12**). Смешивают 0.4 г (0.02 моль) NaOH в 50 мл этанола и 1.5 г (0.01 моль) 2-меркаптобензимидазола и нагревают на водяной бане до полного растворения. К этому раствору при перемешивании и нагревании по каплям прибавляют 3.87 г (0.01 моль) гидробромида **10** в 50 мл этанола, нагревают 1–2 ч, растворитель упаривают досуха, остаток промывают водой, сушат и прибавляют спиртовой раствор HCl. Получают соединение **12**.

Авторы выражают благодарность В. П. Лезиной за снятие спектров ЯМР синтезированных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, *Хим.-фарм. журн.*, № 4, 28 (1982).
2. Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев, в кн. *Целенаправленное изыскание физиологически активных веществ*, Рига, 1989, с. 3.
3. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, в кн. *Антиоксиданты в профилактике и терапии ЦНС*, Москва, 1995, с. 36.
4. Л. Д. Смирнов, В. П. Лезина, В. Ф. Быстров, К. М. Дюмаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1836 (1965).
5. К. М. Дюмаев, Л. Д. Смирнов, В. Ф. Быстров, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 883 (1962).
6. Н. Leditschke, *Chem. Ber.*, **85**, 202 (1952).
7. Н. П. Глушакова, М. В. Арбаева, В. Е. Новиков, Л. Д. Смирнов, Н. Н. Самойлов, *Вест. Смоленской мед. академии*, Смоленск, № 1, 86 (2000).

*Институт биохимической физики
им. Н. М. Эмануэля РАН,
Москва 119991
e-mail: ldsmirnov@polymer.chphr.ras.ru
e-mail: ldsmirnov@mail.ru*

*Поступило в редакцию 10.09.2002
После доработки 14.01.2005*