

Л. Краснова*, А. Краузе, С. Беляков, Г. Дубурс

МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ
2,3-ДИГИДРОКСИ-6-ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛСУЛЬФИНИЛ-
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА

При окислении атома серы метилового эфира 2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфанил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты *m*-хлорпероксибензойной кислотой в дихлорметане получен метиловый эфир 2,3-дигидрокси-2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфинил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты. Структура полученного соединения доказана спектроскопией ЯМР ^1H и рентгеноструктурным анализом.

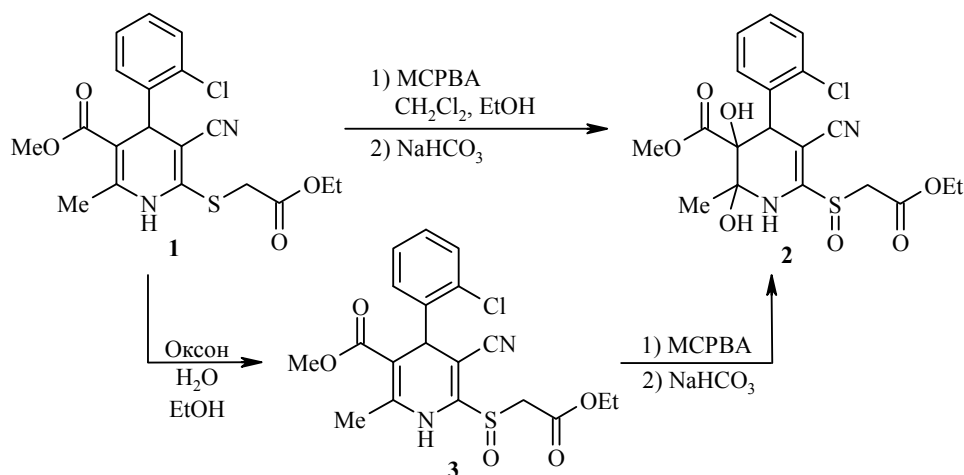
Ключевые слова: 6-алкилсульфанил-1,4-дигидропиридин, 6-алкилсульфинил-2,3-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, оксон, *m*-хлорпероксибензойная кислота.

Известно, что 6-алкилсульфанил-1,4-дигидропиридины обладают антиоксидантной [1, 2], антирадикальной [3], гепатопротекторной [4], сердечно-сосудистой [5] и гипотензивной [6] активностью. Целью нашего исследования была попытка селективного окисления атома серы метилового эфира 2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфанил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**1**), поскольку известно, что окисление атома серы может вызывать изменения биологической активности полученных соединений. Так, например, препарат Ампициллин (сульфанильное производное пенициллановой кислоты) является антибиотиком [7], а Сульбактам (сульфон пенициллановой кислоты) – ингибитором β -лактамазы, энзима, ответственного за появление резистентности бактерий к β -лактамным антибиотикам [8].

В литературе описаны различные методы окисления атома серы в серо-содержащих органических соединениях при помощи *трет*-бутилпероксида, бензоилпероксида, *m*-хлорпероксибензойной кислоты (МХПБК, МСРВА) [9, 10], различных солей пероксикислот [11–14] и пероксида водорода [15–18]. Тем не менее примеры окисления атома серы 6-алкилсульфанил-1,4-дигидропиридинов до соответствующих сульфоксидов и сульфонов в литературе не обнаружены.

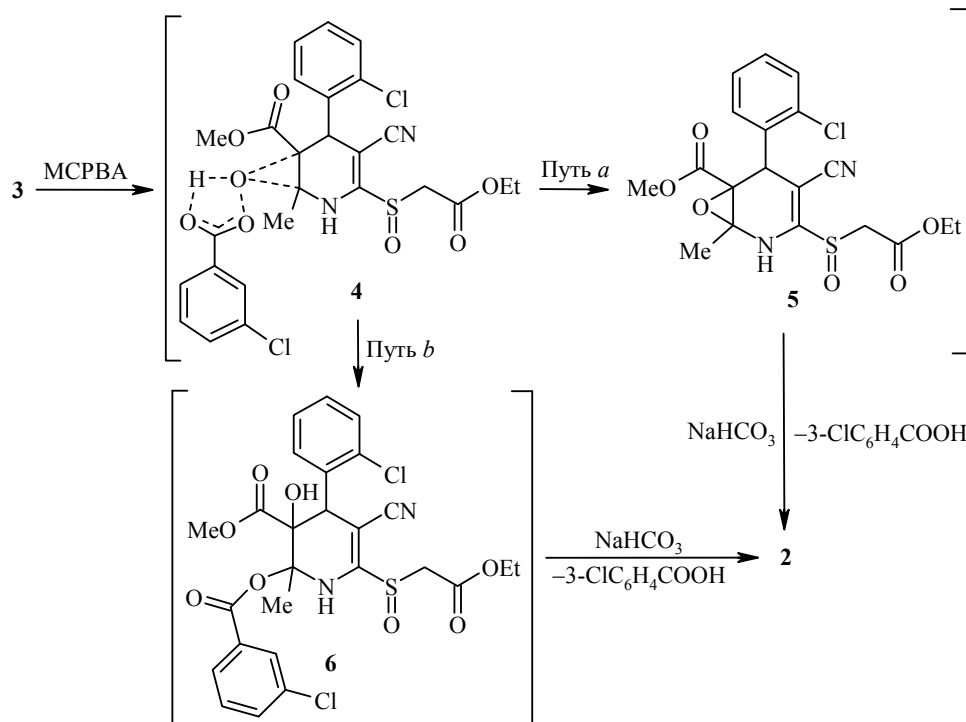
Для разработки метода окисления атома серы алкилсульфинильных производных 1,4-дигидропиридинов и изучения особенностей процесса в качестве окислителей были выбраны МХПБК и оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$). В качестве модельного соединения использовали метиловый эфир 2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфанил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**1**). Так, при использовании МХПБК в дихлорметане нами был получен метиловый эфир 2,3-дигидрокси-2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфинил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**2**).

По-видимому, вначале происходит окисление сульфанильной группы до сульфоксидной, а затем на второй стадии формирование 2,3-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридина **2**. С целью подтвердить это предположение было



решено использовать в качестве окислителя оксон, в результате чего из дигидропиридина **1** с выходом 82% был синтезирован 6-этоксикарбонил-метилсульфинил-1,4-дигидропиридин **3**. Дальнейшее окисление этого соединения МХПБК приводит к образованию диола **2** с выходом 56%. Окисление двойной связи соединения **3** происходит как электрофильная атака гидропероксидной группы МХПБК на двойную связь C(2)=C(3). Реакция протекает региоспецифично лишь по одной двойной связи, поскольку электронная плотность связи C(5)=C(6) понижена из-за отрицательного индуктивного эффекта заместителей.

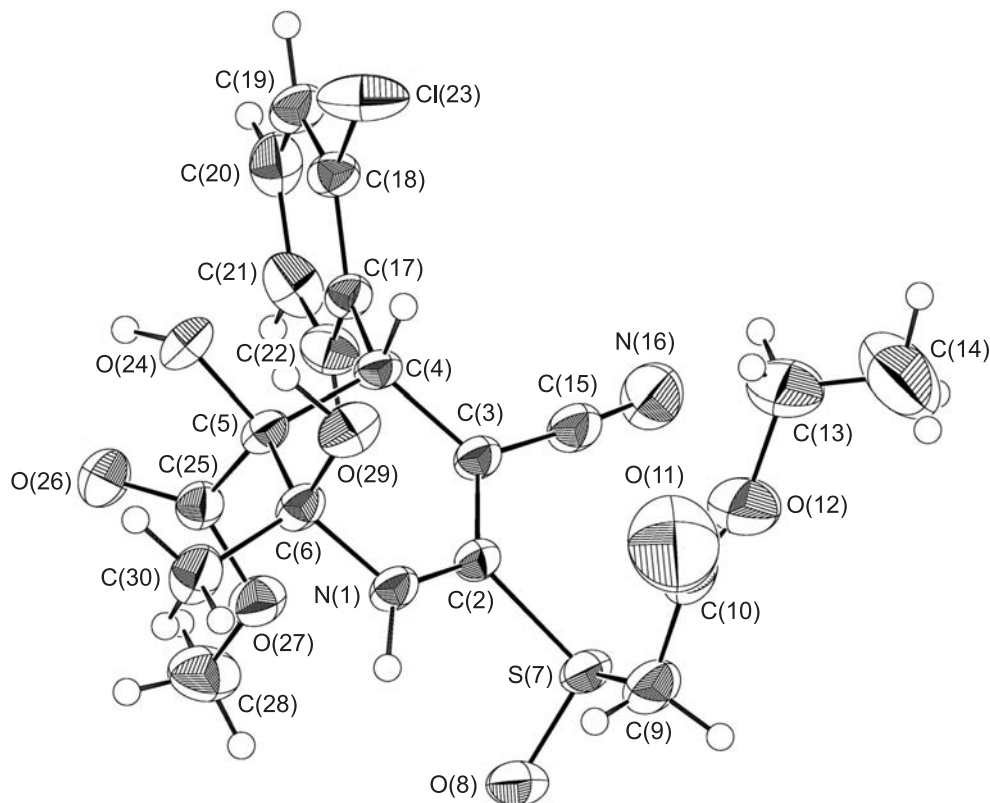
Мы предположили два возможных пути образования 2,3-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридина **2**. Во-первых, циклическое переходное состояние **4** может превращаться в эпоксид **5**, который далее раскрывается под действием NaHCO_3 с образованием диола **2** (путь *a*). Либо, согласно авторам работы [19],



переходное состояние **4** превращается в нестабильное производное **6**, которое в результате отщепления *m*-хлорбензоильного остатка в присутствии NaHCO₃ образует соединение **2** (путь *b*).

Об окислении атома серы, а не цикла 1,4-дигидропиридина свидетельствует сохранение сигнала протона 4-СН в спектрах ЯМР ¹Н производных **2** и **3**, который претерпевает значительный сдвиг в сторону слабых полей. Кроме того, при сравнении спектра соединения **1** со спектрами соединений **3** и **2** наблюдается смещение сигналов протонов группы СН₂, связанной с атомом серы, с 3.50 до 3.72 и 4.12 м. д. соответственно. В спектре ЯМР ¹Н соединения **2** обнаруживаются сигналы двух гидроксигрупп в виде синглетов при 4.61 и 6.28 м. д., а также колебания связей гидроксигрупп при ν_{ОН} 3413 и 3501 см⁻¹ в ИК спектре. Кроме того, структура 2,3-дигидрокси-6-этоксиметилсульфинил-1,2,3,4-тетрагидропиридина **2** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рисунок).

В соответствии с результатами РСА, гетероцикл молекулы **2** имеет конформацию "конверт": атомы N(1), C(2), C(3), C(4) и C(6) лежат в одной плоскости в пределах ошибки, атом C(5) выходит из этой плоскости на 0.679(4) Å; двугранный угол между плоскостями, образованными атомами N(1), C(2), C(3), C(4), C(6) и C(4), C(5), C(6) составляет 131.7°. В кристаллической структуре обнаружена система межмолекулярных водородных связей ОН...О и NH...О типов, благодаря которым молекулы объединяются в centrosymmetric ассоциаты: посредством связей О(24)–Н...О(26) (расстояние между атомами О(24) и О(26) 2.820(3) Å, длина водородной связи Н...О(26) 1.98 Å, угол О(24)–Н...О(26) 146°) молекулы объединяются относительно центра



Молекулярная структура соединения **2** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

инверсии (0.5, 0.5, 0.5), посредством связей N(1)–H···O(8) (расстояние между атомами N(1) и O(8) 2.912(3) Å, длина водородной связи H···O(8) 1.97 Å, угол N(1)–H···O(8) 165°) молекулы объединяются относительно центра инверсии (0, 0.5, 0). Длины водородных связей соответствуют связям средней силы [20].

Таким образом, нами впервые осуществлено окисление атома серы 6-алкилсульфанил-1,4-дигидропиридина с сохранением его гидрированной структуры. В различных условиях реакции получены два новых, ранее не описанных в литературе, соединения – 2,3-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин и 6-этоксикарбонилметилсульфинил-1,4-дигидропиридин. Предложен возможный механизм образования полученного 2,3-дигидроксипроизводного.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer 580B в нуйоле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-200 (200 МГц) в CDCl_3 (соединения **1** и **3**) и $\text{DMSO-}d_6$ (соединение **2**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете, элюент CHCl_3 –гексан–ацетон, 2:1:1. Температуры плавления определены на аппарате Voetius. В экспериментах использовали реагенты и материалы фирм Acros и Aldrich.

Метилловый эфир 2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфанил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1). К раствору 0.40 г (1.00 ммоль) 2-метил-3-метоксикарбонил-4-(3-хлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-6-тиолата пиперидиния [21] в 10 мл EtOH добавляют 0.12 мл (1.09 ммоль) этилбромацетата. Полученную смесь нагревают до кипения, выдерживают в течение 2 мин, после чего перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 3–5 мл охлажденного до 0 °С EtOH и сушат при температуре 70 °С. Выход 0.28 г (69%). Белые кристаллы. Т. пл. 105–107 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3225, 3180, 3080 (NH), 2200 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1700, 1678 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.34 (3H, с, 2- CH_3); 3.50 (3H, с, COOCH_3); 3.50 (2H, к, $J = 16.0$, SCH_2); 4.22 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 5.24 (1H, с, 4-CH); 6.99–7.29 (4H, м, H Ar); 8.51 (1H, с, NH). Найдено, %: C 55.68; H 4.71; N 6.65; S 8.11. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 56.09; H 4.71; N 6.88; S 7.88.

Метилловый эфир 2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфинил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3). Раствор 1.84 г (3.00 ммоль) оксона в 150 мл H_2O охлаждают до 0 °С, после чего к нему при интенсивном перемешивании добавляют раствор 0.40 г (0.98 ммоль) сульфанилпроизводного **1** в 10 мл EtOH . После окончания процесса образовавшийся хлопьевидный осадок продукта отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH . Выход 0.34 г (82%). Белые кристаллы. Т. пл. 128–130 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3191, 3083 (NH), 2211 (CN), 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1674. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.40 (3H, с, 2- CH_3); 3.51 (3H, с, COOCH_3); 3.72 (2H, к, $J = 14.5$, SOCH_2); 4.23 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 5.35 (1H, с, 4-CH); 7.11–7.25 (4H, м, H Ar); 7.30 (1H, с, NH). Найдено, %: C 53.59; H 4.67; N 6.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено %: C 53.96; H 4.53; N 6.62.

Метилловый эфир 2,3-дигидрокси-2-метил-4-(2-хлорфенил)-5-циано-6-этоксикарбонилметилсульфинил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (2). А. Раствор 0.81 г (2 ммоль) сульфанилпроизводного **1** в 10 мл EtOH охлаждают до –5 °С, после чего к нему добавляют по каплям раствор 0.99 г (4 ммоль) МХПБК (70%) в 25 мл CH_2Cl_2 таким образом, чтобы температура реакции не превышала 0 °С. После окончания процесса реакцию смесь промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, органический слой отделяют, упаривают и перекристаллизовывают из EtOH .

Выход 0.39 г (43%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3501 (NH, OH), 3413, 3231, 2194 (CN), 1739 (C=O), 1600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.28 (3H, с, 2- CH_3); 3.48 (3H, с, COOCH_3); 4.12 (2H, к, $J = 14.9$, SOCH_2); 4.17 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.61 (1H, с, OH); 5.07 (1H, с, 4-CH); 6.28 (1H, с, OH); 7.01–7.42 (4H, м, H Ar); 8.09 (1H, с, NH). Найдено, %: C 50.20; H 4.67; N 5.91; S 6.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 49.95; H 4.63; N 6.13; S 7.02.

Б. Раствор 0.85 г (2.1 ммоль) сульфенилпроизводного **3** в 10 мл EtOH охлаждают до -5 °С, после чего к нему добавляют по каплям раствор 0.99 г (4.0 ммоль) МХПБК (70%) в 25 мл CH_2Cl_2 таким образом, чтобы температура реакции не превышала 0 °С. После окончания процесса реакцию смесь промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, органический слой отделяют, упаривают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.54 г (56%). Температура плавления и спектральные данные соответствуют таковым продукта, полученного по методу А.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2. Монокристаллы соединения **2** ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}$, M 456.91), полученные кристаллизацией из EtOH, имеют триклинную сингонию. Параметры кристаллической решётки: a 7.8845(4), b 10.4197(5), c 12.6602(5) Å; α 89.489(3), β 82.032(3), γ 87.266(2)°; V 1028.87(8) Å³; $F(000)$ 476; μ 0.33 mm^{-1} ; $d_{\text{выч}}$ 1.475 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$; Z 2; пространственная группа $P\bar{1}$. Интенсивности 5032 независимых отражений измерены на автоматическом дифрактометре Bruker Nonius КарраССD (МоК α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) до $2\theta_{\text{max}}$ 57° при температуре -80 °С. В процессе расчётов использовано 3253 отражения с $I > 3\sigma(I)$. Окончательное значение фактора расходимости R 0.047. Структура расшифрована с помощью программы DIRDIF. Уточнение проведено МНК в полноматричном анизотропном приближении. Для вычислений использовался комплекс программ таХus [22]. Полная информация по кристаллической структуре соединения **2** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 860565).

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского фонда регионального развития (ERAF) в рамках проекта № 2010/0227/2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/072.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Э. Кируле, А. А. Краузе, А. Х. Велена, Д. Ю. Антипова, Г. Я. Арницане, И. А. Вуцина, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 11/12, 59 (1992).
2. M. A. S. Fernandes, M. S. Santos, A. J. M. Moreno, L. Chernova, A. Krauze, G. Duburs, J. A. F. Vicente, *Toxicol. In Vitro*, **23**, 1333 (2009).
3. Д. Тирзите, А. Краузе, А. Зубарева, Г. Тирзитис, Г. Дубурс, *ХТС*, 902 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 795 (2002).]
4. А. А. Краузе, А. Г. Одинец, А. А. Веррева, С. К. Германе, А. Н. Кожухов, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 7, 40 (1991).
5. А. А. Краузе, Р. О. Витолина, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 955 (1988).
6. A. A. Krauze, J. E. Pelcher, R. O. Vitolina, M. J. Selga, I. O. Petersone, Z. A. Kalme, A. A. Kimenis, G. J. Dubur, WO Pat. Appl. 8803529.
7. R. J. Bulger, M. D. Kirby, M. M. William, *Am. J. Med. Sci.*, **246**, 717 (1963).
8. M. A. Totir, M. S. Helfand, M. P. Carey, A. Sheri, J. D. Buynak, R. A. Bonomo, P. R. Carey, *Biochemistry*, **46**, 8980 (2007).
9. G. W. Mushrush, E. J. Beal, D. R. Hardy, R. N. Hazlett, D. G. Mose, *Fuel*, **73**, 1481 (1994).
10. A. K. Mohanakrishnan, N. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4231 (2005).
11. V. Prasad, P. Newallis, US Pat. Appl. 6437189.

12. A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron*, **43**, 1753 (1987).
13. K. K. Banerji, *Tetrahedron*, **44**, 2969 (1988).
14. B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1287 (1981).
15. K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4573 (2006).
16. A. R. Supale, G. S. Gokavi, *Catal. Lett.*, **124**, 284 (2008).
17. Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, **62**, 8560 (1997).
18. A. Ghorbani-Choghamarani, J. Zeinivand, *J. Iran. Chem. Soc.*, **7**, 190 (2010).
19. R. Lavilla, X. Barón, O. Coll, F. Gullón, C. Masdeu, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **63**, 10001 (1998).
20. G. Gilli, *Fundamentals of Crystallography*, 2nd ed., C. Giacovazzo (Ed.), Oxford Science Publications, Oxford, 2002, p. 590.
21. A. Krauze, L. Chernova, M. Vilums, L. Sile, G. Duburs, *Heterocycl. Commun.*, **12**, 281 (2006).
22. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus, Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The University of Glasgow, Scotland, 1999.

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: chernova@osi.lv

Поступило 15.02.2012