

СИНТЕЗ ЭФИРОВ ЭМОКСИПИНА

М. В. ЛИСОВСКАЯ¹⁾, Е. И. КВАСЮК²⁾

¹⁾Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусский государственный университет,
Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Разработан эффективный способ получения эфиров 6-метил-2-этилпиридин-3-ола (**3**) (эмоксипина), являющихся его депо-формами и потенциально обладающих повышенной проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Производные алкил-(6-метил-2-этилпиридин-3-ил) бутандиоатов (**13–16**) получены реакцией конденсации *n*-бутилового, *n*-амилового, изо-амилового и бензилового моноэфиров янтарной кислоты **4**, **6–8** с эмоксипином **3** в присутствии дициклогексилкарбодиимида, а также реакцией взаимодействия натриевой соли эмоксипина с хлорангидридами соответствующих моноэфиров янтарной кислоты. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: эмоксипин; 6-метил-2-этилпиридин-3-ол; гидроксипиридин; липофильные производные; спектроскопия.

SYNTHESIS OF ESTERS OF EMOXYPINE

M. V. LISOVSKAYA^A, E. I. KVASYUK^B

^aInstitute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
5/2 Academic V. F. Kuprevich street, 5/2, 220141, Minsk, Belarus

^bBelarusian State University,
International Sakharov Environmental Institute,
Dolgobrodskaya street, 23/1, 220070, Minsk, Belarus
Corresponding author: E. I. Kvasyuk (ekvasyuk@inbox.ru)

A new and effective method for preparation of esters of *emoxypine* as potentially having increased permeability of the Blood-Brain Barrier was developed. Some new (2-ethyl-6-methylpyridine-3-yl)butandioat derivatives **13–16** were obtained by condensation of *emoxypine* **3** with previously synthesized *n*-butyl, *n*-amyl, *i*-amyl and benzyl monoesters of succinic acid **4**, **6–8** in presence of dicyclohexycarbodiimide or by reaction of sodium salt of *emoxypine* with chloroanhydride of corresponding esters. The structures of synthesized compounds were confirmed by UV-, IR-, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry.

Key words: *emoxypine*; 2-ethyl-6-methylpyridine-3-ol; hydroxypyridine; lipophilic derivatives; spectroscopy.

Образец цитирования:

Лисовская М. В., Квасюк Е. И. Синтез эфиров эмоксипина // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2018. № 4. С. 119–127.

For citation:

Lisovskaya M. V., Kvasyuk E. I. Synthesis of esters of *emoxypine*. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2018. No. 4. P. 119–127 (in Russ.).

Авторы:

Марина Владимировна Лисовская – младший научный сотрудник лаборатории химии липидов.

Евгений Иванович Квасюк – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры экологической химии и биохимии.

Authors:

Maryna V. Lisovskaya, junior researcher of the laboratory of lipids chemistry.

marusia.lisoavskaya@yandex.by

Evgeny I. Kvasyuk, doctor of science (chemistry), full professor of the department of environmental chemistry and biochemistry. ekvasyuk@inbox.ru

Введение

На стыке экологии и медицины во второй половине XX столетия возникло новое направление, получившее название экологическая медицина. Ее объектом исследования являются разнообразные факторы воздействия окружающей среды на здоровье человека. Однако среди них нет упоминания о проблемах недостаточно эффективного действия лекарственных препаратов и вызываемых ими побочных эффектах, хотя они, безусловно, относятся к факторам риска. Одним из способов снижения побочного действия препаратов и повышения эффективности лечения различных заболеваний является создание новых лекарственных средств. Наиболее распространенным решением этих проблем является получение модифицированных производных на основе уже существующих препаратов. Среди лекарственных препаратов различного профиля присутствует большое число соединений, содержащих в своем составе структурные фрагменты пиридина. Интенсивное развитие химии и фармакологии его производных позволило получить лекарственные средства, которые являются наиболее востребованными в медицинской практике. Так, среди наиболее значимых и жизненно важных фармакологических препаратов присутствует ингибитор протонного насоса *эзомепразол* **1**, который относится к классу 4-гидроксипиридина (рис. 1).

Существенный интерес среди пиридинов вызывают также производные 3-гидроксипиридина [1–4]. Изучение химических и фармакологических свойств последних обусловлено тем, что они являются структурными аналогами соединений группы витамина B₆, а именно *пиридоксала* **2**, выполняющего важную роль в жизнедеятельности организма человека и животных за счет участия в процессах обмена аминокислот. Одним из наиболее известных лекарственных средств на основе производных гидрокси-пиридинов является 6-метил-2-этилпиридин-3-ол (**3**) (*эмоксипин*), обладающий широким спектром биологического действия [5] и применяемый в медицинской практике (рис. 1).

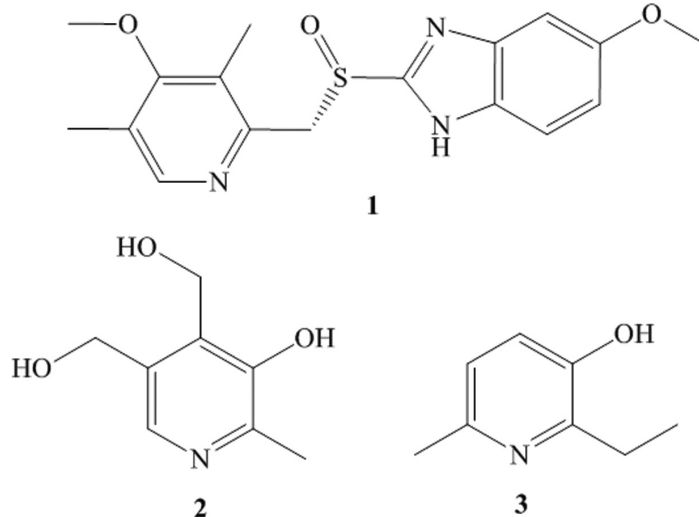


Рис. 1. Структурные формулы эзомепразола **1**, пиридоксина **2** и эмоксипина **3**

Fig. 1. The structures of Esomeprazole **1**, Pyridoxole **2** and Emoxypine **3**

Действие *эмоксипина* направлено в первую очередь на процессы свободно-радикального окисления в биомембранах и внутри клетки. С одной стороны, он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, активно реагируя со свободными радикалами, снижает в мозге повышенный при патологии уровень оксида азота (NO), а с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы), ответственных за образование и расходование перекисей липидов и активных форм кислорода [6; 7].

Эмоксипин является антиагрегантом и ангиопротектором. Он уменьшает проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов; усиливает процесс фибринолиза [8]. Препарат проявляет антигипоксическую активность, повышая устойчивость тканей к нехватке кислорода, оказывая влияние на эндогенное дыхание митохондрий. Антигипоксический эффект усиливается при применении *эмоксипина* в виде его соли с янтарной кислотой (торговое название лекарственного средства – «*Мексидол*»). Эффект синергизма связан с участием янтарной кислоты в восстановительных процессах, протекающих в органах и тканях [2; 4; 6; 9].

Эмоксипин снижает признаки церебральной гемодисфункции и повышает устойчивость мозга к гипоксии и ишемии. При нарушениях мозгового кровообращения способствует коррекции вегетативных дисфункций, облегчает восстановление интегративной деятельности мозга [10]. Препарат обладает выраженным кардиопротекторным действием, способствуя расширению коронарных сосудов и уменьшению ишемического повреждения миокарда. При инфаркте миокарда *эмоксипин* ограничивает величину очага некроза, ускоряет репаративные процессы, способствует нормализации метаболизма миокарда, оказывая благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, уменьшая частоту развития острой сердечной недостаточности [11].

Обладая анксиолитическим эффектом, *эмоксипин* способен устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство, а также проявлять антидепрессивный и антистрессорный эффекты [3; 12].

Имеются данные о том, что при комплексной терапии с противобластомными средствами *эмоксипин* снижает массу опухоли и митостатическую активность в опухолевой ткани, корригирует метаболические нарушения, вызванные цитостатиками [13].

Благодаря своим фармакологическим свойствам и оказываемым эффектам *эмоксипин* нашел широкое применение в офтальмологии, неврологии, нейрохирургии, кардиологии, эндокринологии, гинекологии и хирургии.

Помимо самого *эмоксипина* и его аналогов, отличающихся алкильными заместителями [14–16], разнообразной биологической активностью обладает также ряд их О-производных, среди которых выявлены соединения, перспективные для применения в качестве лекарственных препаратов. К таким соединениям относятся конъюгаты 3-гидроксид-2,6-диалкилпиридина и эфиров уксусной кислоты [17].

Однако в ряде случаев эффективность *эмоксипина* оказывается недостаточной по причине его ограниченной проницаемости через ГЭБ. Это объясняется тем, что соединение обладает гидрофильными свойствами. Придание молекуле гидрофобных свойств повышает ее сродство к липидам, что способствует лучшему проникновению таких жирорастворимых соединений через ГЭБ [18]. В этой связи цель настоящей работы заключалась в получении липофильных эфиров *эмоксипина*, являющихся его депозитами и потенциально обладающих повышенной проницаемостью через ГЭБ.

Материалы и методы исследований

В ходе работы использовались сухие и перегнанные растворители. Очистку и высушивание растворителей производили в соответствии с литературными методиками [19]. *Эмоксипин* получали из 2-метилфурана и ангидрида пропионовой кислоты в соответствии с опубликованной методикой [14]. Контроль за протеканием реакций и чистотой выделяемых продуктов осуществляли методом ТСХ на алюминиевых пластинках со слоем силикагеля Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия). В качестве элюента были использованы различные растворители (гексан, этилацетат, хлороформ, метанол) и их смеси в разных соотношениях. Визуализация соединений осуществлялась просмотром пластинок в ультрафиолетовом свете или с использованием цветной реакции после опрыскивания пластинки 0,2 % спиртовым раствором дифенилкарбазона, который является реагентом для обнаружения жирных кислот и их производных [20]. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле Kieselgel 60, 0.04 – 0.063 mm (Merck, Германия) с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей.

Спектры ЯМР (¹H и ¹³C) записаны для растворов соединений в дейтерохлороформе или дейтеродиметилсульфоксиде на приборе Bruker Avance 500 с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены в d-шкале по отношению к сигналу тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Сигналы остаточных протонов CDCl₃ и DMSO-d₆ наблюдались при 7,26 и 2,50 м. д. соответственно. Для описания типа наблюдаемых в спектрах сигналов применялись следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, сек = секстет, дт = дублет триплетов, м = мультиплет.

ИК-спектры записаны на приборе Perkin Elmer FT-IR system Spectrum BX в таблетках KBr или пленках. Приведены частоты (см⁻¹) только характеристических полос.

Масс-спектры регистрировались с помощью хромато-масс-спектрометрической системы Waters с диодно-матричным (Waters 2998) и масс-спектрометрическим одноквадрупольным (Waters micromass ZQ) детекторами. Значения m/z приведены для наиболее интенсивных пиков.

УФ-спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1650 PC UV-visible для растворов соединений в метаноле.

4-Бутокси-4-оксобутановая кислота (4). Смесь янтарного ангидрида **5** (15 г; 0,15 моль) и бутанола-1 (16,5 мл; 0,18 моль) нагревали при 100–120 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры к ней добавили н-гексан (50 мл). Непрореагировавшую янтарную кислоту отфильтровали, промыли н-гексаном (25 мл). К фильтрату добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия

до pH ~9. После перемешивания слои разделили. Водный слой подкислили соляной кислотой до pH ~3 и экстрагировали целевой продукт хлороформом (60 мл). Полученный раствор в хлороформе высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Получили 15,67 г (60 %) целевого продукта **4** в виде бесцветного масла. ИК спектр (пленка, ν , см^{-1}): 3250, 1745, 1720. Масс-спектр (m/z , MH^+): 175,0; 156,9; 104,6.

4-Оксо-4-(пентилокси)бутановая кислота (6). Смесь янтарного ангидрида **5** (15 г; 0,15 моль) и амилового спирта (16,24 мл; 0,15 моль) нагревали при 90–110 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры к ней добавили н-гексан (50 мл). Непрореагировавшую янтарную кислоту отфильтровали, промыли н-гексаном (25 мл). К фильтрату добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH ~9. После перемешивания слои разделили. Водный слой подкислили соляной кислотой до pH ~3 и экстрагировали целевой продукт хлороформом (60 мл). Полученный раствор в хлороформе высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Получили 17,79 г (63 %) целевого продукта **6** в виде бесцветного масла. ИК спектр (пленка, ν , см^{-1}): 3156, 1745, 1718. Масс-спектр (m/z , MH^+): 189,0; 170,9; 104,6.

4-(Изопентилокси)-4-оксобутановая кислота (7). Смесь янтарного ангидрида **5** (15 г; 0,15 моль) и изоамилового спирта (19,35 мл; 0,18 моль) нагревали при 90–110 °С в течение 2,5 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры к ней добавили н-гексан (50 мл). Непрореагировавшую янтарную кислоту отфильтровали, промыли н-гексаном (25 мл). К фильтрату добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH ~9. После перемешивания слои разделили. Водный слой подкислили соляной кислотой до pH ~3 и экстрагировали целевой продукт хлороформом (60 мл). Полученный раствор в хлороформе высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Получили 20,18 г (71 %) целевого продукта **7** в виде желтого масла. ИК спектр (пленка, ν , см^{-1}): 3155, 1746, 1719. Масс-спектр (m/z , MH^+): 189,0; 118,8; 104,6.

4-(Бензилокси)-4-оксобутановая кислота (8). Смесь янтарного ангидрида **5** (2 г; 0,020 моль), бензилового спирта (2,48 мл; 0,024 моль) и концентрированной серной кислоты (каталитическое количество) в хлороформе кипятили в течение 2,5 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры непрореагировавшую янтарную кислоту отфильтровали, промыли хлороформом (5 мл). К фильтрату добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH ~9. После перемешивания слои разделили. Водный слой подкислили соляной кислотой до pH ~3 и экстрагировали целевой продукт хлороформом (20 мл). Полученный раствор в хлороформе промыли дистиллированной водой, высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Образовавшийся маслообразный продукт при стоянии закристаллизовался. Получили 2,3 г (55 %) целевого маслообразного продукта **8**, кристаллизующегося при стоянии. Масс-спектр (m/z , MH^+): 246,9 (калиевая соль); 231,1 (натриевая соль); 209,1; 138,1.

Бутил-4-оксо-4-хлорбутаноат (9). К раствору 4-бутокси-4-оксобутановой кислоты (**4**) (13,1 г; 0,075 моль) в хлороформе (30 мл) добавили хлористый тионил (10 мл; 0,14 моль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После окончания реакции хлороформ и избыток хлористого тионила отогнали при пониженном давлении. Получили 14,5 г (100 %) неочищенного хлорангидрида **9** в виде желтой маслообразной жидкости. Продукт **9** без дополнительной очистки использовался на следующей стадии.

Пентил-4-оксо-4-хлорбутаноат (10). К раствору 4-оксо-4-(пентилокси)бутановой кислоты (**6**) (17,0 г; 0,090 моль) в хлороформе (50 мл) добавили хлористый тионил (20 мл; 0,28 моль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После окончания реакции хлороформ и избыток хлористого тионила отогнали при пониженном давлении. Получили 18,6 г (100 %) неочищенного хлорангидрида **10** в виде желтой маслообразной жидкости. Продукт **10** без дополнительной очистки использовался на следующей стадии.

Изопентил-4-оксо-4-хлорбутаноат (11). К раствору 4-(изопентилокси)-4-оксобутановой кислоты (**7**) (19,68 г; 0,105 моль) в хлороформе (50 мл) добавили хлористый тионил (15 мл; 0,21 моль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После окончания реакции хлороформ и избыток хлористого тионила отогнали при пониженном давлении. Получили 21,5 г (100 %) неочищенного хлорангидрида **11** в виде янтарно-коричневой маслообразной жидкости. Продукт **11** без дополнительной очистки использовался на следующей стадии.

Бензил-4-оксо-4-хлорбутаноат (12). К раствору 4-(бензилокси)-4-оксобутановой кислоты (**8**) (2,07 г; 9,94 ммоль) в хлороформе (25 мл) добавили хлористый тионил (2 мл; 27,82 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После окончания реакции хлороформ и избыток хлористого тионила отогнали при пониженном давлении. Получили 2,41 г (100 %) неочищенного хлорангидрида **12** в виде желтой маслообразной жидкости. Продукт **12** без дополнительной очистки использовался на следующей стадии.

Бутил-(6-метил-2-этилпиридин-3-ил)бутандиоат (13). К раствору гидроксида натрия (4,0 г; 0,10 моль) в этаноле (130 мл) добавили *эмоксипин 3* (13,72 г; 0,10 моль). Полученный раствор 6-метил-2-этилпиридин-3-олата натрия упарили в вакууме и растворили остаток в ацетонитриле (100 мл). К полученному раствору порциями добавили бутил-4-оксо-4-хлорбутаноат (**9**) (14,5 г; 0,075 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции выпавший осадок (NaCl) отфильтровали и промыли ацетонитрилом. Фильтрат упарили в вакууме, к остатку добавили н-гексан (50 мл) и снова профильтровали. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Целевой продукт **13** очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексана и этилацетата (20:1→15:1). Выделили 15,18 г (69 %) конечного продукта **13** в виде бесцветного масла. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0,92 (3H, т, $J = 7,4$ Hz, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$); 1,21 (3H, т, $J = 7,7$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,37 (2H, сек, $J = 7,5$ Hz, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,61 (2H, дт, $J_1 = 15,1$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 2,51 (3H, с, $-\text{CH}_3$); 2,70 (2H, кв, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,73 – 2,78 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 2,87 – 2,94 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 4,11 (2H, т, $J = 6,7$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,97 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.); 7,23 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13,20 ($-\text{CH}_3$); 13,79 ($-\text{CH}_3$); 19,21 ($-\text{CH}_2-$); 24,11 ($-\text{CH}_3$); 26,17 ($-\text{CH}_2-$); 29,16 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 29,33 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 30,75 ($-\text{CH}_2-$); 64,96 ($-\text{OCH}_2-$); 121,47 ($-\text{CH}$ -аром.); 130,12 ($-\text{CH}$ -аром.); 142,99 (C-аром.); 154,84 (C-аром.); 155,59 (C-аром.); 170,99 ($-\text{COO}-$); 172,17 ($-\text{COO}-$). ИК спектр (плёнка, ν , cm^{-1}): 1764, 1736, 1590, 1465, 1413, 1355, 1315. УФ спектр (MeOH, λ_{max} , нм): 211,2; 269,8. Масс-спектр (m/z , MH^+): 291,4.

Пентил-(6-метил-2-этилпиридин-3-ил)бутандиоат (14). К раствору гидроксида натрия (3,61 г; 0,09 моль) в этаноле (120 мл) добавили *эмоксипин 3* (12,39 г; 0,09 моль). Полученный раствор 6-метил-2-этилпиридин-3-олата натрия упарили в вакууме и растворили остаток в ацетонитриле (100 мл). К полученному раствору порциями добавили пентил-4-оксо-4-хлорбутаноат (**10**) (14,5 г; 0,07 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции выпавший осадок (NaCl) отфильтровали и промыли ацетонитрилом. Фильтрат упарили в вакууме, к остатку добавили н-гексан (50 мл) и снова профильтровали. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Целевой продукт **14** очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексана и этилацетата (20:1→15:1). Выделили 15,26 г (71%) конечного продукта **14** в виде бесцветного масла. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0,85 – 0,91 (3H, м, $-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$); 1,21 (3H, т, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,29 – 1,35 (4H, м); 1,59 – 1,68 (2H, м); 2,51 (3H, с, $-\text{CH}_3$); 2,70 (2H, кв, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,73 – 2,77 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 2,87 – 2,94 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 4,10 (2H, т, $J = 6,9$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,98 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.); 7,23 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13,19 ($-\text{CH}_3$); 14,03 ($-\text{CH}_3$); 22,41 ($-\text{CH}_2-$); 24,11 ($-\text{CH}_3$); 26,16 ($-\text{CH}_2-$); 28,13 ($-\text{CH}_2-$); 28,40 ($-\text{CH}_2-$); 29,16 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 29,33 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 65,25 ($-\text{OCH}_2-$); 121,46 ($-\text{CH}$ -аром.); 130,12 ($-\text{CH}$ -аром.); 142,99 (C-аром.); 154,83 (C-аром.); 155,58 (C-аром.); 170,98 ($-\text{COO}-$); 172,16 ($-\text{COO}-$). ИК спектр (плёнка, ν , cm^{-1}): 1764, 1737, 1591, 1465, 1413, 1356, 1316. УФ спектр (MeOH, λ_{max} , нм): 211,4; 269,6. Масс-спектр (m/z , MH^+): 308,1.

Изопентил-(6-метил-2-этилпиридин-3-ил)бутандиоат (15). К раствору гидроксида натрия (4,2 г; 0,105 моль) в этаноле (110 мл) добавили *эмоксипин 3* (14,34 г; 0,105 моль). Полученный раствор 6-метил-2-этилпиридин-3-олата калия упарили в вакууме и растворили остаток в ацетонитриле (100 мл). К полученному раствору порциями добавили изопентил-4-оксо-4-хлорбутаноат (**11**) (21,5 г; 0,105 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции выпавший осадок (NaCl) отфильтровали и промыли ацетонитрилом. Фильтрат упарили в вакууме, к остатку добавили н-гексан (50 мл) и снова профильтровали. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Целевой продукт **15** очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексана и этилацетата (20:1→15:1). Выделили 22,51 г (70 %) конечного продукта **15** в виде желтого масла. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0,88 – 0,95 (6H, м, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 1,22 (3H, т, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1,51 (2H, кв, $J = 6,9$ Hz, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 1,64 – 1,74 (1H, м, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 2,51 (3H, с, $-\text{CH}_3$); 2,70 (2H, кв, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,73 – 2,78 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 2,87 – 2,94 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 4,14 (2H, т, $J = 6,9$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,98 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.); 7,23 (1 H, д, $J = 8,1$, H-аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13,20 ($-\text{CH}_3$); 22,55 ($-\text{CH}_3$); 24,12 ($-\text{CH}_3$); 25,16 ($-\text{CH}$); 26,17 ($-\text{CH}_2-$); 29,18 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 29,33 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 37,41 ($-\text{CH}_2-$); 63,77 ($-\text{OCH}_2-$); 121,47 ($-\text{CH}$ -аром.); 130,12 ($-\text{CH}$ -аром.); 143,00 (C-аром.); 154,84 (C-аром.); 155,59 (C-аром.); 170,98 ($-\text{COO}-$); 172,16 ($-\text{COO}-$). ИК спектр (плёнка, ν , cm^{-1}): 1764, 1736, 1591, 1465, 1413, 1368, 1316. УФ спектр (MeOH, λ_{max} , нм): 209,0; 270,0. Масс-спектр (m/z , MH^+): 308,1.

Бензил-(6-метил-2-этилпиридин-3-ил)бутандиоат (16). К раствору гидроксида натрия (0,41 г; 10,16 ммоль) в этаноле (30 мл) добавили *эмоксипин 3* (1,39 г; 10,16 ммоль). Полученный раствор 6-метил-2-этилпиридин-3-олата калия упарили в вакууме и растворили остаток в ацетонитриле (25 мл). К полученному раствору порциями добавили бензил-4-оксо-4-хлорбутаноат (**12**) (2,25 г; 9,93 ммоль). Ре-

акционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После окончания реакции выпавший осадок (NaCl) отфильтровали и промыли ацетонитрилом. Фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в хлороформе (50 мл) и добавили дистиллированную воду (30 мл). После перемешивания слои разделили. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Целевой продукт **16** очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексана и этилацетата (15:1→1:1). Выделили 2,10 г (73 %) конечного продукта **16** в виде бесцветного масла. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,21 (3H, т, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,52 (3H, с, $-\text{CH}_3$); 2,69 (2H, кв, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,79 – 2,84 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 2,90 – 2,97 (2H, м, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 5,16 (2H, с, $-\text{OCH}_2$); 6,98 (1 H, д, $J = 8,1$, H-аром.); 7,18 (1 H, д, $J = 8,3$, H-аром.); 7,29–7,41 (5H, м, H-аром.). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13,21 ($-\text{CH}_3$); 24,11 ($-\text{CH}_3$); 26,17 ($-\text{CH}_2$); 29,22 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 29,30 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 66,90 ($-\text{OCH}_2$); 121,48 ($-\text{CH}$ -аром.); 128,42 ($-\text{CH}$ -аром.); 128,50 ($-\text{CH}$ -аром.); 128,74 ($-\text{CH}$ -аром.); 130,13 ($-\text{CH}$ -аром.); 135,75 (C-аром.); 142,97 (C-аром.); 154,83 (C-аром.); 155,60 (C-аром.); 170,89 ($-\text{COO}-$); 171,92 ($-\text{COO}-$). ИК спектр (плёнка, ν , cm^{-1}): 3067, 3035, 1765, 1738, 1591, 1498, 1465, 1412, 1372, 1353, 1315. УФ спектр (MeOH, λ_{max} , нм): 209,4; 269,2. Масс-спектр (m/z , MH^+): 328,1; 137,9.

Результаты исследований и их обсуждение

Липофильные производные эмоксипина получали путём его О-ацилирования. В качестве гидрофобного фрагмента в структуру эмоксипина вводились остатки моноэфиров янтарной кислоты **4**, **6–8**, которые получали реакцией взаимодействия ангидрида янтарной кислоты **5** с н-бутиловым, н-амиловым, изо-амиловым и бензиловым спиртом (рис. 2).

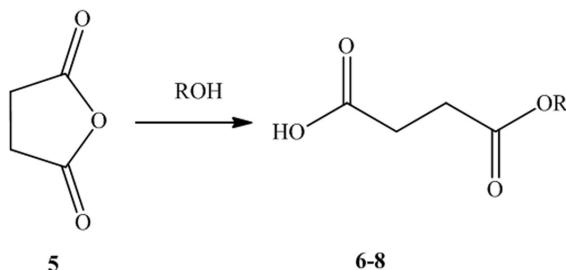


Рис. 2. Синтез моноэфиров янтарной кислоты R = n-C₄H₉ (4), n-C₅H₁₁ (6), i-C₅H₁₁ (7), CH₂Ph (8)

Fig. 2. Synthesis of monoesters of succinic acid R = n-C₄H₉ (4), n-C₅H₁₁ (6), i-C₅H₁₁ (7), CH₂Ph (8)

Непосредственное взаимодействие спиртов с янтарной кислотой приводило к смеси продуктов (моно-, диэфиров) в соотношении приблизительно 1:1, в то время как взаимодействие спиртов с янтарным ангидридом позволило увеличить выход необходимых моноэфиров. Реакции взаимодействия янтарного ангидрида **5** с перечисленными спиртами проводились как в присутствии, так и отсутствии катализаторов, в качестве которых использовались серная кислота или 4-диметиламинопиридин (DMAP) (табл.). Все опробованные условия приводили к схожим результатам, однако наиболее эффективной и простой с точки зрения воспроизведения оказалась методика, в которой смесь ангидрида **5** и спирта, выполняющего роль реагента и растворителя, нагревали при 90–110 °С или кипятили в течение 2–3 ч.

Таблица

Условия получения 4-алкокси-4-оксобутановых кислот

Table

Conditions for the preparation of 4-alkoxy-4-oxobutanoic

№	R	Температура, °С	Растворитель	Катализатор	Время, ч	Выход, %
4	n-C ₄ H ₉	115–120 (кипение)	–	–	2–2,5	60,0
6	n-C ₅ H ₁₁	20–25	CH ₂ Cl ₂	DMAP	2–3	65,0
7	i-C ₅ H ₁₁	90–110	–	–	2	71,5
8	CH ₂ Ph	60–65 (кипение)	CHCl ₃	H ₂ SO ₄	2–2,5	55,3

Следующий этап, являющийся ключевым в данной работе, заключался в разработке удобного метода ацилировании эмоксипина. На первом этапе работы была апробирована широко используемая для этих

целей методика получения сложных эфиров реакцией конденсации свободной кислоты со спиртом. В качестве водоотнимающего агента был использован дициклогексилкарбодиимид (DCC), который широко применяется в органическом синтезе для подобного рода превращений [21].

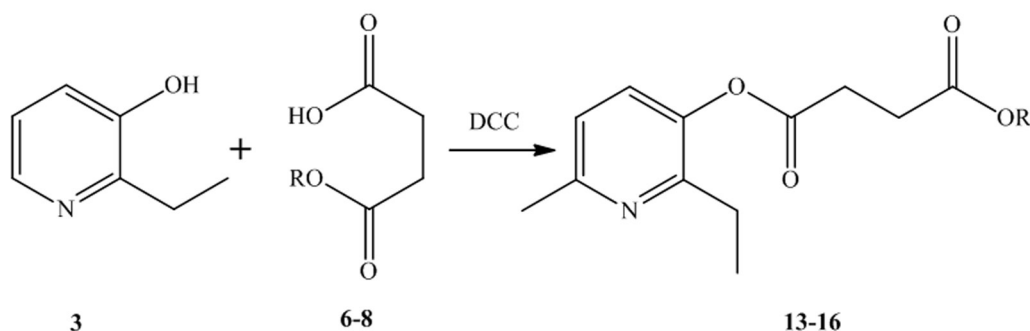


Рис. 3. Ацилирование эмоксипина 3 моноэфирами янтарной кислоты

(4, 6–8). R = n-C₄H₉ (4, 13), n-C₅H₁₁ (6, 14), i-C₅H₁₁ (7, 15), CH₂Ph (8, 16)

Fig. 3. Acylation of emoxypine 3 by monoesters of succinic acid

(4, 6–8). R = n-C₄H₉ (4, 13), n-C₅H₁₁ (6, 14), i-C₅H₁₁ (7, 15), CH₂Ph (8, 16)

Однако реакция взаимодействия эмоксипина 3 с моноэфирами 4, 6–8 (рис. 3) протекала крайне медленно, и целевые продукты выделялись с выходом, не превышающим 30 %. При этом в реакционной смеси наблюдалось образование ряда побочных соединений, затрудняющих выделение целевого продукта. Невысокий выход конечного продукта можно частично объяснить слабой нуклеофильностью гидроксильной группы эмоксипина, обусловленной сопряжением неподелённой пары электронов атома кислорода OH-группы с π -системой ароматического кольца.

Для повышения выхода конечных продуктов 13–16 был реализован альтернативный вариант их синтеза с использованием в качестве исходных соединений натриевой соли эмоксипина 17 и хлорангидридов 9–12 (рис. 4).

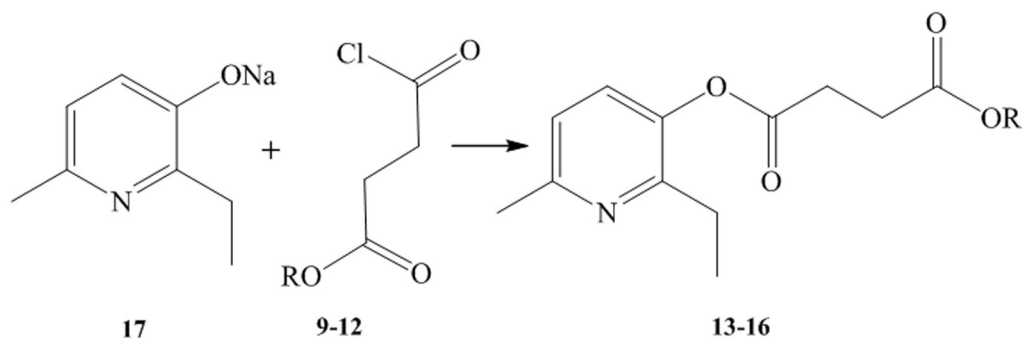


Рис. 4. Взаимодействие натриевой соли эмоксипина 17 с хлорангидридами моноэфиров янтарной кислоты (9–12).

R = n-C₄H₉ (9, 13), n-C₅H₁₁ (10, 14), i-C₅H₁₁ (11, 15), CH₂Ph (12, 16)

Fig. 4. Reaction of sodium salt of emoxypine 17 with chloroanhydrides of monoesters of succinic acid (9–12).

R = n-C₄H₉ (9, 13), n-C₅H₁₁ (10, 14), i-C₅H₁₁ (11, 15), CH₂Ph (12, 16)

Для этого действием хлористого тионила на моноэфиры янтарной кислоты 4, 6–8 были получены соответствующие хлорангидриды 9–12, а реакцией взаимодействия спиртового раствора натрия гидроксида с эмоксипином 3 – его натриевая соль 17. Хлорангидриды 9–12 использовались в реакции ацилирования без их предварительной очистки. Реакция хлорангидридов 9–12 с натриевой солью эмоксипина 17 приводила к соединениям 13–16, выделенным с выходом 69, 71, 70 и 73 % соответственно (рис. 4).

Заключение

В ходе выполнения исследования был разработан удобный метод синтеза новых производных эмоксипина на основе реакции взаимодействия натриевой соли эмоксипина с хлорангидридами моноэфиров

янтарной кислоты. Показаны преимущества данной методики над вариантом синтеза сложных эфиров с использованием DCC в качестве конденсирующего агента.

Библиографические ссылки

1. Яснецов В. В., Скачилова С. Я., Сернов Л. Н. Синтез и фармакологические свойства нового производного 3-гидроксипиридина // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46, № 4. С. 3–6.
2. Глушков Р. Г., Южаков С. Д., Алексеев М. В. Новые потенциальные антигипоксические средства на основе 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамойлокси)-6-метилпиридина // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 3. С. 3–8.
3. Волчегорский И. А., Мирошниченко И. Ю., Рассохина Л. М. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, № 7. С. 6–10.
4. Курбанов А. И., Самойлов Н. Н., Стратиев Е. Н. Антигипоксическая активность новых производных 3-оксипиридина // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 1–2. С. 1164–1170.
5. Щербина Н. Ю., Нечипуренко Н. И., Матусевич Л. И. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных в остром периоде ишемического инсульта // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. 2009. № 4. С. 69–74.
6. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // Фарматека. 2009. № 6 (180). С. 28–31.
7. Воронина Т. А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия нейротропных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 2. С. 10–14.
8. Loznikova S. G., Sukhodola A. A., Shcharbina N. Yu. The effects of magnesium, acetylsalicylic acid, and emoxypine on platelet aggregation // Biophysics. 2014. Vol. 59, № 6. P. 900–903.
9. Катунина Н. П., Катунин М. П. Изучение влияния фенилэтилзамещенных производных 3-оксипиридина на продолжительность жизни мышей при острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2007. Т. 3, № 1. С. 100–103.
10. Столярова В. В. Влияние эмоксилина на электрическую нестабильность миокарда и показатели гомеостаза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 3. С. 13–15.
11. Болдина Н. В., Мухин В. П., Чернятина М. А. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложнённой острым ишемическим инсультом // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2008. № 2. С. 18–23.
12. Volchegorskii I. A., Miroshnichenko I. Yu. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 158, № 6. P. 756–761.
13. Зорькина А. В., Просвирина О. Н. Влияние рубомицина, мексидола и эмоксилина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70, № 1. С. 57–59.
14. Gruber W. Synthesis of 3-hydroxy-2-alkylpyridines // Canadian J. of Chemistry. 1953. Vol. 31. P. 564–568.
15. Kuo Y., Shih K. A new method for preparation of 3-hydroxypyridines from furfurylamines by photooxygenation // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1991. Vol. 39, № 1. P. 181–183.
16. Zhang F., Duan X. Facile one-pot direct arylation and alkylation of nitropyridine N-oxides with Grignard reagents // Organic letters. 2011. Vol. 13, № 22. P. 6102–6105.
17. Воронина Т. А. Синтез и фармакологическая активность производных 2 и 6-замещённых (пирид-3-илокси)уксусных кислот // Химико-фармацевтический журнал. 1989. Т. 24, № 9. С. 28–32.
18. Oldendorf W. Lipid solubility and drug penetration of the blood brain barrier // Proceedings of the society for experimental biology and medicine. 1974. Vol. 147. P. 813–816.
19. Тумце Л., Аухер Т. Препаративная органическая химия. М., 1999.
20. Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie. Darmstadt: E. Merck, 1970.
21. Williams A., Ibrahim I. T. Carbodiimide chemistry: recent advances // Chemical Reviews. 1981. Vol. 81, № 6. P. 589–636.

References

1. Yasnetsov V. V., Skachilova S. Ya, Sernov L. N. [Synthesis and pharmacological properties of a new derivative of 3-hydroxypyridine]. *Chimiko-Pharmaceuticheskii journal*. 2012. Vol. 46, No. 4. P. 3–6 (in Russ.).
2. Glushkov R. G., Yuzhakov S. D., Alekseev M. V. [New potential antigypoxic agents on the base of 2-ethyl-3-(N,N-dimethylcarbamoxyloxy)-6-methylpyridine]. *Chimiko-Pharmaceuticheskii zhurnal*. 2011. Vol. 45, No. 3. P. 3–8 (in Russ.).
3. Volchegorskii I. A., Miroshnichenko I. Yu., Rassohina L. M. [Investigation of antidepressant activity of 3-oxypyridine derivatives and succinic acid in experiment with mouse]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013. Vol. 76, No. 7. P. 6–10 (in Russ.).
4. Kurbanov A. I., Samoilov N. N., Stratienco E. N. [Antigypoxic activity of new derivatives of 3-oxypyridine]. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2006. Vol. 6, No 1–2. P. 1164–1170 (in Russ.).
5. Scherbina N. Yu., Nechipurenko N. I., Matusevich L. I. [Peroxyde oxidation of lipids, antioxidant system and penetration of hematoencephalic barrier of patients acute period of ischemic stroke]. *Proceedings of the National academy of Sciences of Belarus, chemical series*. 2009. No. 4. P. 69 – 74 (in Russ.).
6. Voronina T. A. [Mexidol: basic neuropsychotropic effect and mechanism of action]. *Pharmateca*. 2009. No. 6 (180). P. 28 – 31 (in Russ.).
7. Voronina T. A. [Role of synaptic transmission in process of memory, neurodegeneration and in mechanism of action of neurotropic specimens]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003. Vol. 66, No. 2. P. 10–14 (in Russ.).
8. Loznikova S. G., Sukhodola A. A., Shcharbina N. Yu. The effects of magnesium, acetylsalicylic acid, and emoxypine on platelet aggregation. *Biophysics*. 2014. Vol. 59, No. 6. P. 900–903.

9. Katunina N. P., Katunin M. P. [Study of influence of phenylethylsubstituted derivatives of 3-oxypyridine for life prolongation of mouses at acute hypoxia with hypercapnia and acute hypobaric hypoxia]. *Saratovskiy-nauchno-meditsinskiy-zhurnal*. 2007. Vol. 3, No. 1. P. 100–103 (in Russ.).
10. Stolyarova V. V. [Influence of emoxypine on electrical instability of myocardium and index numbers of homeostasis in patients with acute abnormality of cerebral circulation]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002. Vol. 65, No. 3. P. 13–15 (in Russ.).
11. Boldina N. V., Mihin V. P., Chernyatina M. A. [Effectivity of some kardiacytoprotectors in patients with arterial hypertension complicated ischemic apoplexy]. *Effective pharmacotherapy. Cardiology and angiology*. 2008. No. 2. P. 18–23 (in Russ.).
12. Volchegorskii I. A., Miroshnichenko I. Yu. Comparative analysis of the anxiolytic effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives. 2015. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 158, No. 6. P. 756 – 761.
13. Zorkina A. V., Prosvirina O. N. [Influence of rubomycinum, mexidole and emoxypine on some metabolic rates and process of spontaneous metastasis at experimental neoplasia]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007. Vol. 70, No. 1. P. 57–59 (in Russ.).
14. Gruber W. Synthesis of 3-hydroxy-2-alkylpyridines. *Canadian Journal of Chemistry*. 1953. Vol. 31. P. 564–568.
15. Kuo, Y., Shih, K. A new method for preparation of 3-hydroxypyridines from furfurylamines by photo oxygenation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1991. Vol. 39, No. 1. P. 181–183.
16. Zhang, F., Duan, X. Facile one-pot direct arylation and alkylation of nitropyridine N-oxides with Grignard reagents. *Organic letters*. 2011. Vol. 13, No. 22. P. 6102 – 6105.
17. Voronina T. A. [Synthesis and pharmacological activity of 2- and 6-substituted derivatives of (pyridine-3-yl-oxy)acetic acids]. *Chimiko-Pharmaceuticheskii zhurnal*. 1989. Vol. 24, No. 9. P. 28–32 (in Russ.).
18. Oldendorf W. Lipid solubility and drug penetration of the blood brain barrier. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. 1974. Vol. 147. P. 813–816.
19. Titze L., Aicher T. [Preparative organic chemistry]. Moscow, 1999 (in Russ.).
20. Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie. Darmstadt: E. Merck. 1970. (in Germany).
21. Williams A., Ibrahim I. T. Carbodiimide chemistry: recent advances. *Chemical Reviews*. 1981. Vol. 81, No. 6. P. 589–636.

Статья поступила в редколлегию 26.06.2018
Received by editorial board 26.06.2018