



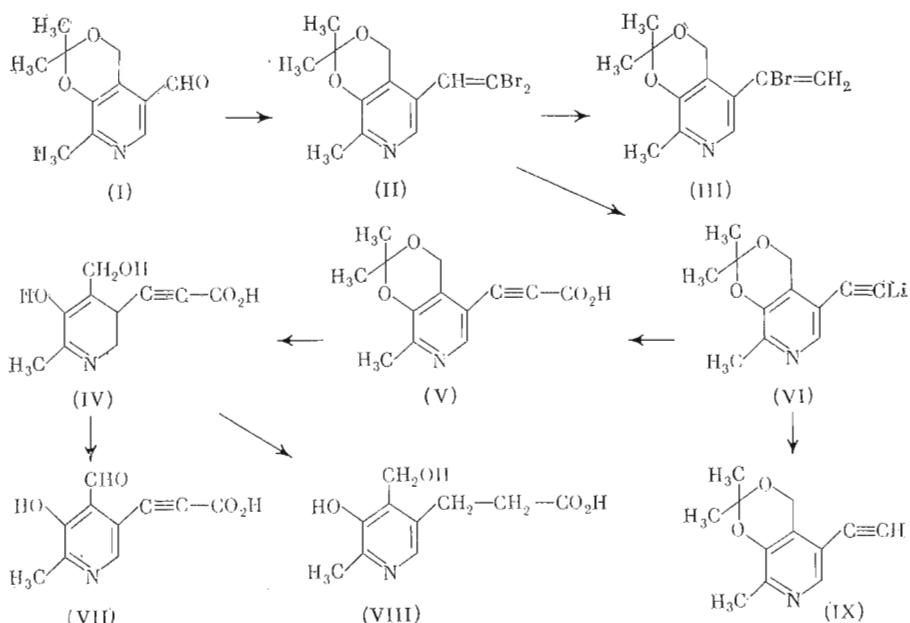
УДК 547.823 + 547.314.2

СИНТЕЗ 2-МЕТИЛ-3-ОКСИ-4-ФОРМИЛ-
5-ПИРИДИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ —
НЕПРЕДЕЛЬНОГО АНАЛОГА ПИРИДОКСАЛЬ-5'-ФОСФАТАСтепанова С. В., Львова С. Д., Лапина Е. А.,
Гунар В. И.

Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва

Осуществлен синтез 2-метил-2-окси-4-формил-5-пиридилпропионовой кислоты — 5'-модифицированного неопредельного аналога пиридоксаль-5'-фосфата.

Неопредельные аналоги пиридоксаль-5'-фосфата используются для выяснения строения активного центра пиридоксальзависимых ферментов [1]. В продолжение наших исследований [2] по синтезу соединений такого типа нами получен этильный аналог пиридоксаль-5'-фосфата — 2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилпропионовая кислота (VII) (схема).



Конденсация изопропилиденизопиридоксаля (I) с комплексом трифенилфосфина и четырехбромистого углерода [3] приводила к дибромолетифу (II). Для успешного проведения реакции важное значение имеет последовательность прибавления реагентов. Лишь при добавлении раство-

ра CBr_4 к смеси изопропилиденизопиридоксаля (I) и трифенилфосфина удалось достичь удовлетворительных выходов реакции.

Полученный дибромолефин (II) подвергали дегидробромированию действием *n*-бутиллития. В качестве побочного продукта при этом образуется бромпроизводное (III), структура которого доказана физико-химическими методами. Так, наличие двух геминальных водородов при двойной связи подтверждается присутствием в спектре ПМР двух уширенных синглетов при δ 6,78 и 6,83 м. д., а в ИК-спектре имеется полоса поглощения при 1610 см^{-1} , характерная для сопряженной с ароматическим ядром двойной связи.

Литиевое производное ацетилен (VI) вводили в реакцию с водой или двуокисью углерода. В первом случае основным продуктом реакции является замещенный ацетилен (IX) [4].

При обработке ацетиленида лития (VI) углекислым газом выделена 3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилпропиоловая кислота (V).

Удаление изопропилиденовой защиты из соединения (V) осуществляли кратковременным нагреванием с 10% трифторуксусной кислотой. В ИК-спектре полученной кислоты (IV) полоса поглощения карбонила находится при 1670 см^{-1} , что свидетельствует об ионизации карбоксильной группы; в ИК-спектре хлоргидрата кислоты (IV) полоса поглощения карбонила неионизированной карбоксильной группы проявляется при 1700 см^{-1} . Строение кислоты (IV) было доказано гидрированием ее до насыщенного аналога (VIII), идентичного описанному ранее [1]. Следует отметить особую легкость гидрирования: даже при использовании катализатора Линдлара в результате реакции образуется насыщенная кислота (VIII).

Окисление кислоты (IV) с помощью активированной двуокиси марганца [5] привело к образованию 2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилпропиоловой кислоты (VII).

Экспериментальная часть

ИК-спектры (суспензии в вазелиновом масле) снимали на спектрофотометре UR-10 (ГДР). Спектры ПМР получены на приборе Hitachi R-20A (Япония) с рабочей частотой 60 МГц. УФ-спектры измерены на приборе Spereord UV-VIS (ГДР) в 96% этиловом спирте. ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системах растворителей: бензол — эфир, 1 : 1 (А); гексан — эфир, 2 : 1 (Б); *n*-пропиловый спирт — вода, 9 : 1 (В); *n*-пропиловый спирт — 25% аммиак — вода, 7 : 1 : 2 (Г); *n*-бутиловый спирт — 1 н. уксусная кислота, 5 : 1 (Д). Обнаружение пятен осуществляли в УФ-свете и обработкой реактивом Гиббса.

3,4'-О-Изопропилиден-5-пиридоксилдендибромметан (II). К раствору 3,6 г 3,4'-О-изопропилиденизопиридоксаля (I) [6] и 18 г трифенилфосфина в 35 мл хлороформа добавляли по каплям раствор 12,2 г четырехбромистого углерода в 8 мл хлороформа при -10° и интенсивном перемешивании. По окончании прибавления реакционную массу перемешивали 0,5 ч при -10° и 0,5 ч при 0° , затем добавляли по каплям 6 мл триэтиламина (до рН 10) и выливали в 500 мл охлажденного гексана. Осадок отделяли и переосаждали из гексана. Соединенные гексановые растворы фильтровали и упаривали в вакууме. Кристаллический остаток нагревали до кипения с гексаном ($3 \times 30 \text{ мл}$), трифенилфосфиноксид отфильтровывали. Маточный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход соединения (II), содержащего следы трифенилфосфиноксида, составил 4,95 г (78%). Для окончательной очистки продукт хроматографировали на колонке ($12,5 \times 3,5 \text{ см}$) с окисью алюминия I степени активности в системе хлороформ — гексан (2 : 1). Выход дибромиды (II) 4,32 г (67,8%); т. пл. $80,5-82^\circ$ (из гексана); R_f 0,70 (А); ИК, $\nu_{\text{макс}}$,

см⁻¹: 1610, 1600, 1550; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 209 (18 980), 292 (8560). ПМР, δ (CCl₄), м. д.: 1,50 (6H, с, C(CH₃)₂), 2,32 (3H, с, 2-CH₃), 4,62 (2H, с, 4-CH₂), 7,18 (1H, с, 5-CH), 8,20 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 39,76; Н 3,54; Вг 43,76; N 4,29. C₁₂H₁₃Br₂NO₂. Вычислено, %: С 39,79; Н 3,61; Вг 44,02; N 3,86.

3,4'-О - Изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилацетилен (IX). К раствору 2,7 г дибромолефина (II) в 12 мл безводного эфира при -74° и перемешивании в токе азота прибавляли по каплям 11,9 мл 1,25 М раствора *n*-бутиллития. Перемешивали 1 ч при -74° и 1 ч без охлаждения. Затем реакционную массу охлаждали до 0° и прибавляли по каплям 10 мл воды, эфирный слой отделяли, водный слой обрабатывали эфиром (4 × 10 мл). Соединенные эфирные растворы сушили серноокислым натрием, растворитель удаляли в вакууме, остаток (1,89 г) хроматографировали на колонке (24 × 2,8 см) с силикагелем Kieselgel Woelm, Akt I, элюировали смесью гексана и эфира (5 : 1). Из первых 150 мл элюата выделяли 0,35 г (26%) соединения (IX); т. пл. 78—79° (после возгонки) (ср. работу [4]); R_f 0,18 (Б); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, (CCl₄), см⁻¹: 3310, 2100, 1590, 1555; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 213 (27 900), 227 (19 300), 241 (12 080), 296 (7670); ПМР, δ (CCl₄), м. д.: 1,52 (6H, с, C(CH₃)₂), 2,34 (3H, с, 2-CH₃), 3,27 (1H, с, CH≡), 4,74 (2H, с, 4-CH₂), 8,07 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 70,94; Н 6,63; N 6,57. C₁₂H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 70,91; Н 6,44; N 6,90.

Далее 500 мл элюата содержали 1,2 г смеси веществ (III) и (IX), а следующие 150 мл — 0,33 г 1-(3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридил)-1-бромэтилена (III), т. пл. 105,5—106° (после возгонки); R_f 0,16 (Б); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 1610, 1575, 1380; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 218 (16 400), 243п (14 180), 300 (8630); ПМР, δ (CCl₄), м. д.: 1,52 (6H, с, C(CH₃)₂), 2,28 (3H, с, 2-CH₃), 4,73 (2H, с, 4-CH₂), 6,78 (1H, шс, CH=), 6,83 (1H, шс, CH=), 7,97 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 50,51; Н 5,10; Вг 28,24; N 4,48. C₁₂H₁₄BrNO₂. Вычислено, %: С 50,72; Н 4,97; Вг 28,12; N 4,93.

3,4'-О-Изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилпропиоловая кислота (V). К раствору 3 г дибромолефина (II) в 15 мл безводного эфира при -74° в токе азота при перемешивании прибавляли по каплям 9,9 мл 1,68 М раствора *n*-бутиллития, перемешивали 1 ч при -74° и 1 ч без охлаждения и пропускали сухой углекислый газ в течение 6 ч. Добавляли 8 мл воды, водный слой отделяли, экстрагировали эфиром (4 × 5 мл), охлаждали до 0° и подкисляли разбавленной (1 : 1) соляной кислотой до рН 2. Осадок отделяли, промывали водой, сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 1,32 г (64,6%) соединения (V); т. пл. 181,5—183° (из смеси этанол — вода, 4 : 1); R_f 0,57 (В), 0,79 (Г); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 2220—2480, 2190, 1695, 1590, 1555; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. КОН), нм (ϵ): 229 (16 200), 233п (14 790), 252 (9830), 265 (9750), 315 (10 050); ПМР, δ (1 н. NaOD), м. д.: 1,57 (6H, с, C(CH₃)₂), 2,31 (3H, с, 2-CH₃), 7,93 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 63,08; Н 5,28; N 5,84. C₁₃H₁₃NO₄. Вычислено, %: С 63,15; Н 5,30; N 5,66.

2-Метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилпропиоловая кислота (IV). 0,3 г кислоты (V) растворяли в 4,5 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты, нагревали 10 мин при 60°, охлаждали до 0° и прибавляли по каплям 50% раствор едкого кали до рН 2. Осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из 80% водного метанола и сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход соединения (IV) 0,16 г (63,8%); R_f 0,62 (Г); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 2300—2700, 2100, 1670, 1640, 1590, 1530; УФ, $\lambda_{\text{макс}}$ (0,1 н. КОН), нм (ϵ): 270 (23 700), 286 (16 630), 298 (15 870), 316 (10 100); ПМР, δ (C₅D₅N), м. д.: 2,58 (3H, с, 2-CH₃), 5,36 (2H, с, 4-CH₂), 8,28 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 55,71; Н 5,08; N 5,78. C₁₀H₉NO₄·CH₃OH. Вычислено, %: С 55,23; Н 5,48; N 5,85.

2-Метил-3-окси-4-формил-5-пиридилпропиоловая кислота (VII). К раствору 0,1 г кислоты (IV) в 4 мл смеси тетрагидрофурана и воды (20 : 1) добавляли 40 мг активированной двуокиси марганца [5] и перемешивали

10 ч при 20°. Двухкись марганца отфильтровывали, промывали метанолом. Растворитель упаривали в вакууме, остаток наносили на колонку (15 × 2 см) с дауэксом 1 × 2 (Cl-форма). Вещество элюировали 0,1 н. HCl; фракции, содержащие альдегид (VII), объединяли, растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из 90% водного метанола. Выход соединения (VII) 25 мг (26,3%); R_f 0,51 (Д); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 2400—2700, 2200, 1700, 1680, 1560, 1540; ПМР, δ (CD₃OD), м. д.: 2,51 (3H, с, 2-CH₃), 8,08 (1H, с, 6-H), 10,25 (1H, с, 4-CHO). Найдено, %: С 56,96; Н 3,98; N 6,29. С₁₀H₇NO₄ · 1/2 CH₃OH. Вычислено, %: С 57,02; Н 4,10; N 6,33.

2-Метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилпропионовая кислота (VIII). Раствор 70 мг кислоты (IV) в 4 мл 90% водного метанола гидрировали в присутствии 15 мг катализатора Линдлара. По окончании поглощения водорода катализатор отделяли, промывали метанолом и из фильтрата удаляли растворитель. Остаток кристаллизовали из этанола, получали 50 мг (70,5%) соединения (VIII). Хлоргидрат кислоты (VIII), т. пл. 212—214° (разл.) (ср. работу [1]); R_f 0,37 (В); ПМР, δ (1 н. NaOD), м. д.: 2,32 (3H, с, 2-CH₃), 2,40 (2H, м, 5-CH₂CH₂COOH), 2,71 (2H, м, 5-CH₂CH₂COOH), 4,00 (2H, с, 4-CH₂OH), 7,30 (1H, с, 6-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Iwata S., Metzler D. E. (1967) J. Heterocycl. Chem., 4, 319—324.
2. Львова С. Д., Мамонтова Т. А., Гунар В. И. (1976) Ж. орган. химии, 12, 448—452.
3. Corey E. J., Fuchs P. L. (1972) Tetrahedron Lett., 3769—3772.
4. Korynyk W., Angelino N., Lachmann B., Potti P. G. G. (1972) J. Med. Chem., 15, 1262—1265.
5. Mancera O., Rosenkranz G., Sondheimer F. (1953) J. Chem. Soc., 2189—2192.
6. Brooks H. S., Laaksao J. W., Metzler D. E. (1966) J. Heterocycl. Chem., 3, 126—130.

Поступила в редакцию
23.XI.1976

SYNTHESIS OF 2-METHYL-3-HYDROXY-4-FORMYL-5-PYRIDYLPROPARGYLIC ACID, AN UNSATURATED ANALOG OF PYRIDOXAL 5'-PHOSPHATE

STEPANOVA S. V., L'VOVA S. D., LAPSHINA E. A., GUNAR V. I.

All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow

The synthesis is described of 2-methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-pyridylpropargylic acid, an unsaturated analog of pyridoxal 5'-phosphate modified at 5'-position.