

І.С.Саф'янова, С.В.Вакаров, О.А.Варзацький, І.О.Фрицький

**НОВИЙ РЕГІОСЕЛЕКТИВНИЙ ЛІТІЙ-ПРОМОТОВАНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ
КОМПЛЕКСОУТВОРЮЮЧИХ ЛІГАНДІВ НА ОСНОВІ ДІЕСТЕРІВ
2,5-ПІРИДИНДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

Відкрито нову іон-промотовану регіоселективну реакцію активації алкоксикарбонільної групи в положенні 2 діестерів піридин-2,5-дикарбонієвих кислот, що призводить до утворення 5-алкоксикарбоніл-2-піридингідроксамової кислоти, 5-алкоксикарбоніл-2-піридиндикарбонієвих кислот та їх гідратидів. Отримано серію продуктів регіоселективного заміщення і встановлено їх будову. Розроблено препаративні методики синтезу похідних несиметрично заміщених 2,5-піридиндикарбонієвих кислот, а саме їх гідратидів та гідроксамових кислот, що є перспективними лігандами для синтезу поліядерних металокомплексів та металокраунів. Запропоновано механізм літій-промотованої реакції регіоселективного синтезу гідроксамових кислот та реакцій регіоселективного деалкілювання карбоксильних естерів у положенні 2 гетероциклу з формуванням естерів 2-піридиндикарбонієвих кислот.

ВСТУП. Гідроксамові кислоти (ГК) або N-гідроксиаміди з загальною формулою R-CO-NR-OH є похідними амідів та характеризуються слабкими кислотними властивостями. Завдяки наявності хелатоутворюючої групи ГК здатні формувати хелатні комплекси, а наявність трьох донорних атомів та можливість координувати від одного до трьох металоцентрів гідроксаматним аніоном в якості місткового ліганду забезпечують можливість утворення поліядерних, супрамолекулярних комплексів та координаційних полімерів [1–17]. Гідроксамові кислоти застосовуються в аналітичній хімії, для екстракції та фотоспектрометричного визначення металів, у флотаційній технології збагачення руд [8]. Останнім часом серед ГК знайдено біологічно активні речовини — антималярійні [18] та цитостатичні протипухлинні агенти [19, 20]. Ці сполуки набули популярності в біонеорганічній хімії, в якості лігандів, що здатні інгібувати металоензими, для синтезу біологічно активних металокомплексів та біоміметиків — аналогів ферохромів, сидерофорів (що переносять біометали в організмі).

В останні роки підвищений інтерес до ГК обумовлений можливістю їх використання в якості варіабельних місткових лігандів для синтезу поліядерних сполук із заданою будовою та визначеною супрамолекулярною топологією, для створення нових матеріалів, молекулярних магнетиків, зокрема металокраунів (MC) [6, 9, 11, 13, 14, 17].

Для супрамолекулярної реакції синтезу металокраунів потрібні ліганди зі специфічною молекулярною будовою, що забезпечує утворення двох металохелатних циклів, що суміжно зв'язані донорною полінуклеюючою групою. Серед таких лігандів найбільш перспективними є функціоналізовані ГК з додатковими донорними центрами в α - або β -положеннях, наприклад, *o*-піколінгідроксамова кислота. На основі цього ліганду отримано серію гетерополіядерних 15-MC-5 комплексів, в яких іони міді (II), цинку (II) та нікелю (II) формують металомакроциклічний каркас, а іони лантанодів (III), ртуті (II), срібла (I) чи натрію (I) займають ендоциклічну порожнину макроциклу [21–24].

Мета даної роботи — отримання функціоналізованих аналогів 2-піколінгідроксамової кислоти, що містять, окрім гідроксаматної групи в положенні 2, алкоксикарбоксильні та карбоксиамідні групи в положенні 5 гетероциклу. Ці сполуки є перспективними для синтезу функціоналізованих металокраунів, що представляють інтерес для дослідження біологічної активності.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Найбільш вживаним методом одержання гідроксамових кислот є реакція взаємодії естерів карбонієвих кислот з гідроксиламіном у присутності гідроксидів калію або натрію [25]. При спробі отримати 2,5-піридингідроксамову кислоту за вказаною нижче методикою, виходячи зі сполуки I, нами було отримано суміш

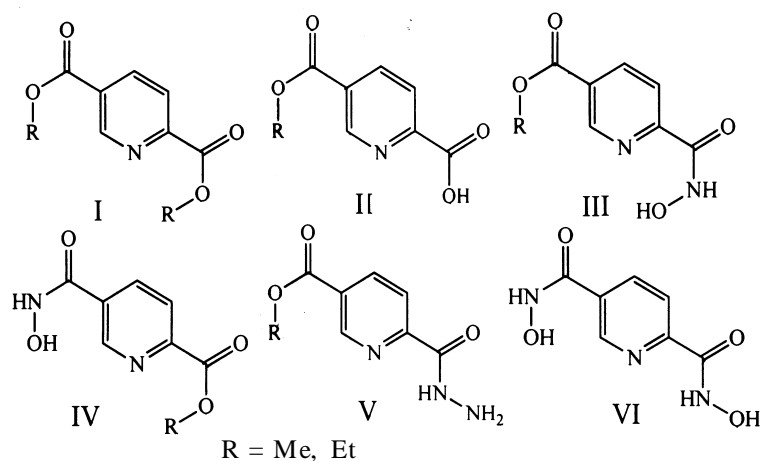


Схема 1.

цільового продукту та продуктів гідролізу діефіру та ізомерних моногідроксамових кислот (II–IV, VI), що неможливо розділити (схема 1). Незважаючи на різну реакційну здатність алкоксикарбонільних груп діетилового ефіру 2,5-піридиндикарбонової кислоти, навіть при реакції з стехіометричною кількістю гідроксиламіну за відсутності лужного каталізу, утворювалась суміш вихідної сполуки, ізомерних 2,5-піридинмоногідроксамових кислот та 2,5-піридиндигідроксамової кислоти (I, III–IV, VI), яку важко розділити. Тому перед нами постала задача пошуку реакції амідування цієї сполуки в α -положенні гетероциклу. Для регіоселективної активації алкоксикарбонільної групи найбільш раціональним здавалось використання можливості хелатуючої координації вихідної сполуки з жорсткими іонами металів (схема 2). Тому ми провели

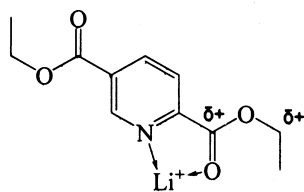


Схема 2.

дослідження реакції амідування діетилового естеру 2,5-піридиндикарбонової кислоти під дією гідроксиламіну та гідразину в присутності хлориду літію в різних умовах.

Синтези здійснювали за наступними методиками. Гідрохлорид гідроксиламіну (1.53 г, 22 ммоль) розчинили у 20 мл абсолютного етанолу,

до отриманого розчину при охолодженні до 0°C додали етанольний розчин етилату натрію (2.99 г, 44 ммоль). Утворений осад хлориду натрію відфільтрували, до фільтрату додали етиловий естер 2,5-піридиндикарбонової кислоти (2.23 г, 10 ммоль). Одержану гомогенну суміш протягом декількох годин перемішували при кімнатній температурі. Поступово випадав біло-жовтий осад, який відфільтрували, промили етанолом, розчинили у воді (25 мл) і підкислили розведеною (1:1) соляною кислотою до рН 3–4. Осад знову відфільтрували, промили водою та висушили на повітрі. В результаті інтерпретації ^1H ЯМР спектру продукту було зроблено висновок, що отримано суміш 2,5-піридиндигідроксамової кислоти, продуктів гідролізу діефіру та ізомерних моногідроксамових кислот, яку важко розділити.

Метилловий естер 2-гідразо-5-піридиндикарбонової кислоти. До суміші 10 мл піридину та безводного хлориду літію (0.438 г, 10.3 ммоль) при перемішуванні та нагріванні ($70\text{--}75^\circ\text{C}$) додали 2,5-піридиндиметилловий ефір (2 г, 10.3 ммоль) та гідразин гідрохлорид (0.915 г, 13.2 ммоль). Суміш залишили перемішуватися при нагріванні протягом 5 год. Осад відфільтрували. Преципітат промили МТБЕ та перекристалізували з води. Отримано кристалічний осад. Вихід 62 %.

Знайдено, %: С 49.19, Н 4.71, N 21.35. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 49.23, Н 4.65, N 21.53. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.420 (т, 3H), 4.413 (кв, 1H), 4.579 (м, 2H), 8.121 (д, 1H), 8.418 (д, 1H), 9.084 (уш.с, 1H).

Метилловий естер 5-карбоксі-2-піридиндикарбонової кислоти. До суміші 10 мл піридину та безводного LiCl (0.87 г, 20.6 ммоль) при перемішуванні та нагріванні ($70\text{--}75^\circ\text{C}$) додали 2,5-піридиндиметилловий ефір (2.00 г, 10.3 ммоль) та гідроксиламін гідрохлорид (0.77 г, 11.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні 5 год. Розчинник відігнали на роторному випарювачі, отриманий осад кілька разів перерозчинили у воді, яку відігнали на роторному випарювачі. Утворений загустівший продукт промили МТБЕ та перекристалізували з води. Одержано білий осад. Вихід 51 %.

Знайдено, %: С 53.11, Н 3.73, N 7.35. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$. Розраховано, %: С 53.04, Н 3.89, N 7.73.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.425 (т, 3H), 8.100 (д, 1H), 8.430 (д, 1H), 9.091 (с, 1H), 12.070 (уш.с, 1H, OH).

До суміші 5 мл ДМФА та сухого LiCl (0.875 г, 20.6 ммоль) при перемішуванні додали 2,5-піридиндиметилловий ефір (2 г, 10.3 ммоль) та гідроксиламін гідрохлорид (0.859 г, 12.4 ммоль). Суміш залишили перемішуватися протягом 5 год при нагріванні (70–75 °С). Утворений осад перерозчинили у воді та відігнали на роторному випарювачі. Одержаний загустівший продукт розчинили у воді та проекстрагували МТБЕ. Через кілька годин випав білий осад. ^1H ЯМР спектр свідчить про отримання суміші продуктів гідролізу діефіру та ізомерних моногідроксамових кислот, яку важко розділити.

5-етоксикарбоніл-2-піридингідроксамова кислота. До суміші 15 мл піридину та безводного хлориду літію (1.15 г, 31 ммоль) при перемішуванні та нагріванні (70–75 °С) додали 2,5-піридиндіетилловий ефір (6.00 г, 27 ммоль) та гідроксиламін гідрохлорид (2.24 г, 32 ммоль). Через 15 хв до гомогенної суміші по краплинам додали Et_3N (9.41 мл, 59 ммоль), після чого спостерігалося утворення твердої фази. Реакційну суміш залишали перемішуватися при температурі 70 °С протягом 4 год. Піридин з реакційної суміші відігнали на роторному випарювачі. Для повного видалення піридину одержаний осад розчинили у воді і воду відігнали на роторному випарювачі. Операцію повторили три рази. Сухий залишок розчинили при нагріванні (70 °С) у 25 мл води та підкислили розведеною HCl (1:1) до pH 3–4. При охолодженні з розчину випадав осад, який перекристалізували з мінімальною кількістю води з додаванням 0.20–0.50 г іонообмінної смоли та висушили на повітрі. Вихід 71 %.

Знайдено, %: C 51.19, H 4.81, N 13.65. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Розраховано, %: C 51.43, H 4.80, N 13.33.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.410 (т, 3H), 4.400 (м, 2H), 8.100 (д, 1H), 8.410 (д, 1H), 9.050 (с, 1H), 9.070 (уш.с, 1H, NH), 11.350 (уш.с, 1H, OH).

Аналіз на вміст вуглецю, азоту та водню проводили з використанням аналізатору МОД-1106 фірми Carlo Erba Strumentazione. Спектри ЯМР на ядрах ^1H реєстрували при 293 К на імпульсному радіоспектрометрі Bruker AC-400 з робочою частотою 400.13 МГц для ядер ^1H . Для запису спектрів використовували розчини сполук у ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Хімі-

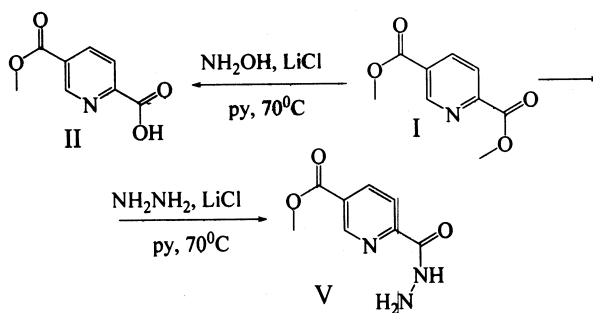


Схема 3.

чні зсуви виміряні в м.ч. у шкалі відносно ТМС.

Реакція диметилового естеру 2,5-піридиндикарбонової кислоти з гідразином у присутності хлориду літію (I) в середовищі піридину проходить регіоселективно з утворенням метилового естеру 2-гідразо-5-піридиндикарбонової кислоти (схема 3, V). При взаємодії вихідного діефіру з гідроксиламіном за аналогічних умов регіоселективне заміщення положення 2 діестеру I не відбувається, а проходить реакція деметилування з утворенням метилового естеру 5-карбокси-2-піридиндикарбонової кислоти (схема 3, II). Причиною може виступати проходження конкуруючої реакції вихідного діефіру з піридином, який атакує субстрат переважно по алкільному залишку діефіру з утворенням деметильованого продукту (II).

Ми спробували зменшити вплив реакції деметилування шляхом заміни розчинника на менш основний. Дійсно, реакція в ДМФА відбувається швидше, але її результатом є суміш ізомерних продуктів (I, III–IV), подібна до тієї, яку одержано в ході реакції з гідроксиламіном у присутності неорганічної основи. Це вказує на нівелювання активуючої дії іона літію (I), що можна пояснити стійкими сольватаційними комплексами розчинника з іоном літію (I).

При дослідженні впливу на проходження реакції основності реакційного середовища знайдено, що присутність сильної органічної основи спрямовує її в бік утворення 5-алкоксикарбоніл-2-піридингідроксамоваї кислоти (схема 4). Так, при додаванні до реакційного середовища екви-

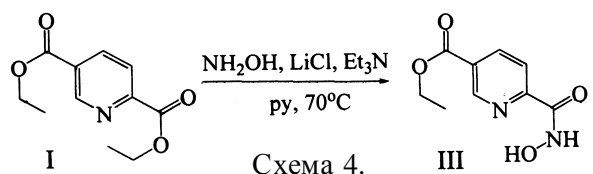
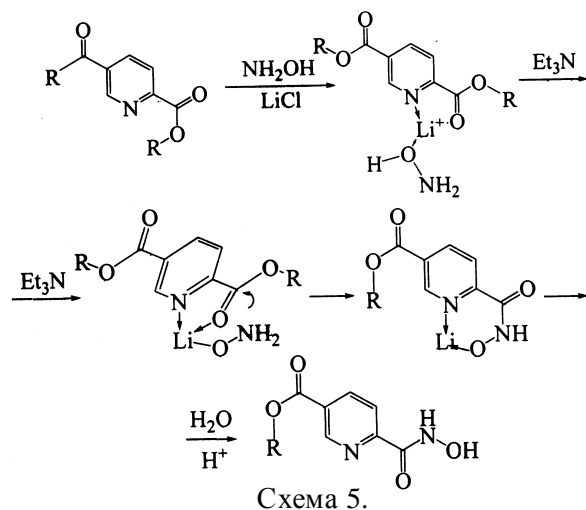


Схема 4.



валентної кількості триетиламіну було виділено цільовий продукт III з препаративним виходом.

Ми запропонували наступний механізм проходження реакції (схема 5). Першим етапом є координація іоном літію (I) молекул гідроксиламіну і вихідного дієфіру з формуванням потрійного комплексу. В координованому стані молекула гідроксиламіну підвищує свої кислотні властивості, внаслідок чого триетиламін з легкістю утворює аніон координованого гідроксиламіну. В депротонаній формі гідроксиламін проявляє сильніші нуклеофільні властивості, що суттєво збільшує швидкість реакції за його участю. Просторова форма комплексу забезпечує регіоселективну атаку гідроксиламіну по карбоксигрупі в положення 2 гетероциклу. В результаті одержано літєву сіль 5-етоксикарбоніл-2-піридингідроксамової кислоти, що при підкисленні легко переходить у протоновану форму.

Таким чином, при дослідженні літій-промотованої реакції нами виявлено ряд закономірностей, знайдено ефективну систему для синтезу гідроксамових кислот та умови селективного амінування. Встановлено, що ефективний перебіг літій-промотованої реакції визначається природою розчинника, а саме, при використанні таких розчинників як ДМФА або метанол спостерігається неселективне амінування та виявлено суміш продуктів, тобто каталітичний ефект літію(I) нівелюється сольватацією. При реакції з хлоридом літію (I) та гідроксиламіном у піридині спостерігається реакція деметилування, натомість при взаємодії з гідрaziном легко отри-

муємо гідразид (V) (схема 3). В присутності сильної основи триетиламіну в середовищі піридину швидко та з високими виходами утворюється цільова 2,5-піридингідроксамова кислота (III) (схема 4). При сильній основі реакція проходить швидко, що надає можливість припустити утворення супернуклеофільного координованого гідроксиламінат-аніона в реакційній суміші (механізм наведено на схемі 5).

Отже, нами розроблено надзвичайно ефективний реагент для гідроксиламінування складних ефірів на прикладі естерів 2,5-піридиндікарбонової кислоти.

РЕЗЮМЕ. Представлен новый метод синтеза 5-алкоксикарбонил-2-пиридингидроксамовых, а также 2-гидразо-5-пиридинкарбоновых кислот из диэфира 2,5-пиридинкарбоновой кислоты путем региоселективной активации алкоксикарбонильной группы во втором положении. Разработаны препаративные методики синтеза производных несимметрично замещенных 2,5-пиридинкарбоновых кислот, определен состав полученных продуктов реакции. Предложен механизм литий-прототирующей реакции региоселективного синтеза гидроксамовых кислот и реакций региоселективного деалкилирования карбоксильных эфиров во втором положении пиридинового цикла, с формированием 5-алкоксизамещенных 2-пиридинкарбоновых кислот.

SUMMARY. It was found a new ion-promoted regioselective reaction of activation the alkoxy-carbonyl group at the 2-nd position of diester pyridine-2,5-dicarboxylic acids which leads to the formation of 5-alkoxycarbonyl-2-pyridinehydroxamic acid, 5-alkoxycarbonyl-2-pyridinecarboxylic acid and its hydrazides. A series of regioselective substituted products was obtained and their structures were established. We developed preparative synthetic methods of substituted non symmetric 2,5- pyridinedicarboxylic acids, their hydrazides and hydroxamic acids, which are a perspective ligands for the synthesis of polynuclear metal complexes and metallacrowns. The mechanism of the lithium-promoted regioselective synthesis of hydroxamic acids and regioselective dealkylation of carboxylic esters in the 2-position with formation of esters of 5-carboxy-2-pyridinecarboxylic acids has been proposed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Codd R. // *Coord. Chem. Rev.* -2008. -**252**, № 12–14. -P. 1387–1408.
2. Dobosz A., Dudarenko N. M., Fritsky I. O. et al. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* -1999. -№ 5. -P. 743–749.

3. Dobosz A., Fritsky I.O., Karaczyn A. et al. // *Ibid.* -1998. -№ 7. -P. 1089—1090.
4. Gumienna-Kontecka E., Berthon G., Fritsky I.O. et al. // *Ibid.* -2000. -№ 22. -P. 4201—4208.
5. Marmion C.J., Griffith D., Nolan K.B. // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2004. -№ 22. -P. 3003—3016.
6. Mezei G., Zaleski C.M., Pecoraro V.L. // *Chem. Rev.* -2007. -**107**, № 11. -P. 4933—5003.
7. Swiatek-Kozłowska J., Fritsky I. O., Dobosz A. et al. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* -2000. -№ 22. -P. 4064—4068.
8. Жунгиету Г.И., Артеменко А.И. // Гидроксамовые кислоты. -Кишинев: Штиинца, 1986.
9. Gaynor D., Starikova Z. A., Ostrovsky S. et al. // *Chem. Commun.* -2002. -№ 5. -P. 506—507.
10. Golenya I.A., Gumienna-Kontecka E., Boyko A.N. et al. // *Dalton Trans.* -2012. -№ 41. -P. 9427—9430.
11. Gumienna-Kontecka E., Golenya I.A., Dudarenko N.M. et al. // *New J. Chem.* -2007. -№ 31. -P. 1798—1805.
12. Strotmeyer K.P., Fritsky I. O., Pritzkow H. et al. // *Chem. Commun.* -2004. -№ 1. -P. 28—29.
13. Tegoni M., Remelli M. // *Coord. Chem. Rev.* -2012. -**256**, № 1–2. -P. 289—315.
14. Zyrek M., Gumienna-Kontecka E., Szewczuk Z. et al. // *Arkivoc.* -2009. -№ 1–2. -P. 145—157.
15. Pavlishchuk A.V., Kolotilov S.V., Fritsky I.O. et al. // *Acta Crystallogr. Sect. C.* -2011. -№ 67. -P. 255—265.
16. Pavlishchuk A.V., Kolotilov S.V., Zeller M. et al. // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2011. -№ 31. -P. 4826—4836.
17. Pavlishchuk A.V., Kolotilov S.V., Zeller M. et al. // *Ibid.* -2010. -№ 30. -P. 4851—4858.
18. Golenser J., Tsafack A., Amichai Y. et al. // *Antimicrob. Ag Chemother.* -1995. -№ 39. -P. 61—65.
19. Natelson S., Pantazis P., Natelson E.A. // *Clin. Chim. Acta.* -1994. -**229**. -P. 133—145.
20. Tournaire R., Malley S., Hamed-Sangsari F. et al. // *J. Int J. Cancer.* -1994. -№ 58. -P. 420—425.
21. Stemmler A. J., Kampf J. W., Kirk M. L. et al. // *Inorg. Chem.* -1999. -**38**, № 12. -P. 2807—2817.
22. Seda S. H., Janczak J., Lisowski J. // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2007. -№ 19. -P. 3015—3022.
23. Seda S.H., Janczak J., Lisowski J. // *Inorg. Chem. Commun.* -2006. -**9**, № 11. -P. 792—796.
24. Jankolovits J., Kampf J.W., Pecoraro V.L. // *Polyhedron.* -2013. -**52**. -P. 491—499.
25. Hynes J.B. // *Med. Chem.* -1970. -**13**, № 8. -P. 1235—1237.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка
Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І.Вернадського НАН України, Київ

Надійшла 15.01.2015