



УДК: 547.83

## СИНТЕЗ НОВЫХ 2-R-СУЛЬФАНИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-6- МЕТИЛНИКОТИНАТОВ

**Кайгородова Елена Алексеевна**

Д-р хим. наук,

Профессор кафедры химии

Кубанского государственного аграрного университета имени И. Т. Трубилина

Россия, г. Краснодар

[e\\_kaigorodova@mail.ru](mailto:e_kaigorodova@mail.ru)

**Макарова Наталья Анатольевна**

Старший преподаватель кафедры химии

Кубанского государственного аграрного университета имени И. Т. Трубилина

Россия, г. Краснодар

[zr\\_makarova\\_2020@mail.ru](mailto:zr_makarova_2020@mail.ru)

### Аннотация

---

Реакцией щелочного гидролиза 4-R-сульфанил-6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-c]пиридин-3-онов получены новые соли никотиновой кислоты.

**Ключевые слова:** никотиновая кислота, 4-R-сульфанил-6-метил-1,3-дигидрофуоро[3,4-c]пиридин-3-оны, щелочной гидролиз, биологически активные вещества.

---

## SYNTHESIS OF 2-R-SULFANYL-4-HYDROXYMETHYL-6- METHYLNICOTINATES

**Elena A. Kaigorodova**

Doctor of Chemical Sciences

Professor of the Department of Chemistry

Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin

Russia, Krasnodar

[e\\_kaigorodova@mail.ru](mailto:e_kaigorodova@mail.ru)

**Natalya A. Makarova**

Senior lecturer of the Department of Chemistry  
Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin  
Russia, Krasnodar  
zr\_makarova\_2020@mail.ru

## ABSTRACT

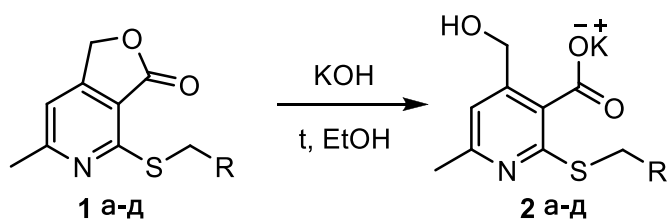
By the reaction of alkaline hydrolysis of 4-R-sulfinyl-6-methyl-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine-3-ones, new salts of nicotinic acid were obtained.

**Keywords:** nicotinic acid, 4-R-sulfinyl-6-methyl-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine-3-ones, alkaline hydrolysis, biologically active substances.

### Введение.

Неизменный интерес к химии производных пиридина обусловлен их биологической активностью. Использование замещенных пиридинов в качестве лекарственных препаратов, красителей, ПАВ подробно рассмотрено в работе [1]. Антивирусные свойства N-алкил-3-циано-2-пиридонов и 3-циано-2-алкоксипиридинов и антибактериальная активность пиридопиридинонов описаны соответственно в статьях [2] и [3]. Рострегулирующие свойства производных 2-оксо(тио)пиридин-3-карбонитрила исследованы авторами [4-6], а антидотная активность – [7-11]. Применение биологически активных соединений облегчает их растворимость в воде.

Поэтому целью нашей работы явилось получение на основе синтезированных и описанных ранее 4-R-сульфанил - 6 - метил - 1,3 - дигидрофуру [3,4-c]пиридин-3-онов **1а-д** [12] водорастворимых никотинатов **2а-д**, перспективных биологически активных веществ (рис. 1).



**Рисунок 1.** Синтез солей 2-R-сульфанил-4-гидроксиметил-6-метилникотиновой кислоты

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведена реакция щелочного гидролиза лактонного цикла соединений **1**. В качестве исходных реагентов использованы соединения формулы **1**, содержащих в радикале R сложноэфирный (**1а**), феноцильный (**1б**), амидный (**1в**) фрагменты, гетарильные (**1г, д**) заместители. Реакцию проводили в кипящей водно-спиртовой среде с использованием эквимольного соотношения реагентов. Время реакции фиксировали методом ТСХ по расходу исходных соединений **1 а-д** (табл. 1).

ИК спектры записывались на спектрометре Bruker Vertex 70 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза без дополнительной пробоподготовки (спектральный диапазон 4000-400 см<sup>-1</sup>). Температуры

плавления определены на нагревательном аппарате Stuart SMO 30. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett-Packard HP-185B. Контроль над ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (гексан-ацетон 1:2), проявитель – пары йода.

### Результаты исследования

В ходе проведенной работы получены 2-R-сульфанил-4-гидроксиметил-6-метилникотинаты **2а-д** с хорошими выходами (табл. 1).

Таблица 1.

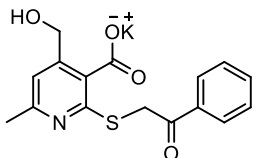
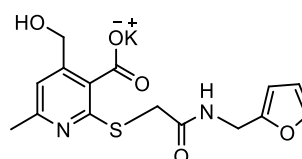
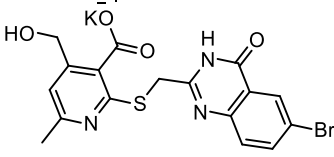
Время синтеза и выходы продуктов реакции

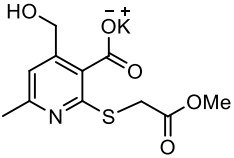
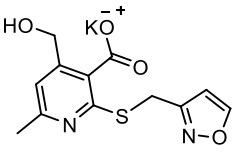
Соединение	Время реакции, ч	Выход, %	Т. пл., °С
<b>2а</b>	4	91	232-234
<b>2б</b>	2	68	220-221
<b>2в</b>	3,5	83	264-266
<b>2г</b>	2	62	174-176
<b>2д</b>	2	51	187-189

Соли **2а-д** – бесцветные кристаллы, растворимые в воде, уксусной кислоте, спирте, не растворимые в алканах, эфире, хлороформе, ацетоне. Физико-химические характеристики соединений **2а-д** представлены в таблице 2. Структура синтезированных солей никотиновой кислоты **2а-д** подтверждена спектральными данными (табл. 2).

Таблица 2.

Физико-химические характеристики синтезированных веществ

Соединение	Структурная формула	Брутто-формула	Найдено, %			ИК, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	
			Вычислено, %			OO	H
<b>а</b>		$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$ К	<u>4.08</u>	<u>.99</u>	<u>.98</u>	570	263
			4.06	.97	.94		
<b>б</b>		$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ SK	<u>8.18</u>	<u>.05</u>	<u>.49</u>	566	382
			8.11	.04	.48		
<b>в</b>		$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ SKBr	<u>3.01</u>	<u>.79</u>	<u>.94</u>	567	274
			3.04	.76	.86		

Соединение	Структурная формула	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	
			C	H	N	OO <sup>-</sup>	H
2г		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}$ К	2.74 2.70	.95 .91	.57 .53	574	295
2д		$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ SK	5.31 5.27	.51 .48	.89 .80	577	150

В ИК спектрах солей **2а-д** по сравнению со спектрами исходных лактонов **1а-д** отсутствует полоса поглощения карбонильной группы лактонного кольца и появляются полосы валентных колебаний карбоксилат-аниона и гидроксильной группы соответственно при  $1577\text{-}1566\text{ cm}^{-1}$  и  $3380\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$  (табл. 2).

Среди полученных солей выявлены вещества, проявляющие слабую антимикробную активность по отношению к культурам *St. aureus*, *E. coli* и *Saccharomyces sp.* (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты тестирования на антимикробное действие

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Saccharomycus sp.</i>
2а	2000	2000	2000
2б	2000	2000	2000
2в	1000	2000	2000
2г	1000	2000	2000
2д	2000	2000	2000

Исследование биологической активности структур **2а-д** продолжается.

#### Выводы.

1. Осуществлен синтез ранее не описанных водорастворимых солей 2-*R*-сульфанил-4-гидроксиметил-6-метилникотиновой кислоты.

2. С помощью физико-химических методов анализа установлена структура синтезированных соединений.

3. Проведено испытание на биологическую активность полученных 2-*R*-сульфанил-4-гидроксиметил-6-метилникотинатов калия.

## Список литературы.

1. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin Advances in the chemistry of 3-cyanopyridin-2(1H)-ones, -thiones, and -selenones // Sulfur Reports. – 1992. – V. 13. – № 1. – P. 1-155.
2. Kul'nevich V. G., Kaigorodova E. A., Arustamova I. S., Korobchenko L. V., Vladyko G. V., Boreko E. I. Synthesis and anti-viral activity of n-alkyl-3-cyano-2-pyridones and 3-cyano-2-alkoxy-pyridines // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1990. – V. 24. – № 2. – P. 132-135.
3. Костенко Е. С., Кайгородова Е. А., Сердюченко И. В., Терехов В. И., Конюшкин Л. Д. Синтез и антибактериальная активность 3,4-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-онов // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42. – № 9. – С. 37-39.
4. Василин В. К., Кайгородова Е. А., Крапивин Г. Д., Ненько Н. И., Федюк Е. В. 6-Метил-8-метоксиметил-3-фенилизоксазоло[3',4':4,5]тиено-[2,3-b]пиридин, проявляющий росторегулирующую и антистрессовую активность // Патент на изобретение RU 2196772 С1, 20.01.2003. Заявка № 2001127348/04 от 08.10.2001.
5. Барчукова А. Я., Кайгородова Е. А., Костенко Е. С., Чернышева Н. В., Тосунов Я. К., Васецкая Е. П. Влияние обработки семян кукурузы препаратами ряда тетрагидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]-пиримидина на посевные качества // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – № 58. – С. 74-78.
6. Кайгородова Е. А., Конюшкин Л. Д., Михайличенко С. Н., Василин В. К., Кульневич В. Г. Синтез замещенных 2-алкил(арил)тио-3-циано-пиридинов и 3-амино-тиенопиридинов // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – № 10. – С. 1432.
7. Дядюченко Л. В., Дмитриева И. Г., Заводнов В. С., Макарова Н. А. Синтез замещенных изоксазоло[5,4-b]пиридинов и их антидотная активность // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – № 122. – С. 471-480.
8. Дмитриева И. Г., Дядюченко Л. В., Стрелков В. Д., Исакова Л. И., Ткач Л. Н., Назаренко Д. Ю., Чубенко Т. И., Цитович И. О. // N-ацилированные 3-амино-4,6-диметилтиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиды в качестве антидотов 2,4-д на подсолнечнике Патент на изобретение RU 2475490 С1, 20.02.2013. Заявка № 2011134566/04 от 17.08.2011.
9. Дмитриева И. Г., Дядюченко Л. В., Макарова Н. А. Замещенные изоксазолопиридины в качестве гербицидных антидотов на подсолнечнике // В сборнике: Научное обеспечение производства сельскохозяйственных культур в современных условиях. Международная научно-практическая конференция. – 2016. – С. 88-91.
10. Дмитриева И. Г., Дядюченко Л. В., Макарова Н. А. Защита подсолнечника от негативного действия 2,4-Д // В сборнике: Современное экологическое состояние природной среды и научно-практические аспекты рационального природопользования. II международная научно-практическая интернет-конференция. ФГБНУ «Прикаспийский НИИ аридного земледелия». – 2017. – С. 1015-1017.
11. Макарова Н. А. Антидотные свойства производных 3-циано-2-алкилтиопиридинов // В сборнике: Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам 72-й научно-практической конференции преподавателей по итогам НИР за 2016 г., 2017. – С. 150-151.
12. Kaigorodova E.A., Gantsgorn N.M., Konyushkin L.D., Krapivin G.D. // Synthesis of novel 6-methyl-4-sulfanylfuro[3,4-c]pyridin-3(1h)-ones Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – V. 55. – № 11. – P. 1098-1103.

**References.**

1. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin Advances in the chemistry of 3-cyanopyridin-2(1H)-ones, -thiones, and -selenones // Sulfur Reports. – 1992. – V. 13. – No 1. – P. 1-155.
2. Kul'nevich V. G., Kaigorodova E. A., Arustamova I. S., Korobchenko L. V., Vladyko G. V., Boreko E. I. Synthesis and anti-viral activity of n-alkyl-3-cyano-2-pyridones and 3-cyano-2-alkoxy pyridines // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1990. – V. 24. – No 2. – P. 132-135.
3. Kostenko E. S., Kajgorodova E. A., Serdyuchenko I. V., Terexov V. I., Konyushkin L. D. Sintez i antibakterial'naya aktivnost' 3,4-digidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-onov // Ximiko-farmaceuticheskij zhurnal. – 2008. – V. 42. – No 9. – P. 37-39.
4. Vasilin V. K., Kajgorodova E. A., Krapivin G. D., Nen'ko N. I., Fedyun E. V. 6-Metil-8-metoksimetil-3-fenilizoksazolo[3',4':4,5]tieno-[2,3-b]piridin, proyavlyayushhij rostoreguliruyushhuyu i antistressovuyu aktivnost' // Patent na izobretenie RU 2196772 C1, 20.01.2003. Zayavka No 2001127348/04 ot 08.10.2001.
5. Barchukova A. Ya., Kajgorodova E. A., Kostenko E. S., Cherny'sheva N. V., Tosunov Ya. K., Vaseczkaya E. P. Vliyanie obrabotki semyan kukuruzy` preparatami ryada tetragidropirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]-pirimidina na posevny`e kachestva // Trudy` Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2016. – No 58. – P. 74-78.
6. Kajgorodova E. A., Konyushkin L. D., Mixajlichenko S. N., Vasilin V. K., Kul'nevich V. G. Sintez zameshhenny`x 2-alkil(aril)tio-3-cianopiridinov i 3-aminotienopiridinov // Ximiya geterociklicheskich soedinenij. – 1996. – No 10. – P. 1432.
7. Dyadyuchenko L. V., Dmitrieva I. G., Zavodnov V. S., Makarova N. A. Sintez zameshhenny`x izoksazolo[5,4-b]piridinov i ix antidotnaya aktivnost' // Politematicheskij setevoy e`lektronny`j nauchny`j zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2016. – No 122. – P. 471-480.
8. Dmitrieva I. G., Dyadyuchenko L. V., Strelkov V. D., Isakova L. I., Tkach L. N., Nazarenko D. Yu., Chubenko T. I., Citovich I. O. // N-acilirovanny`e 3-amino-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridin-2-karboksamidy` v kachestve antidotov 2,4-d na podsolnechnike. Patent na izobretenie RU 2475490 C1, 20.02.2013. Zayavka No 2011134566/04 ot 17.08.2011.
9. Dmitrieva I. G., Dyadyuchenko L. V., Makarova N. A. Zameshhenny`e izoksazolopiridiny` v kachestve gerbicidny`x antidotov na podsolnechnike // V sbornike: Nauchnoe obespechenie proizvodstva sel'skoxozyajstvenny`x kul'tur v sovremenny`x usloviyax. Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya. – 2016. – P. 88-91.
10. Dmitrieva I. G., Dyadyuchenko L. V., Makarova N. A. Zashhita podsolnechnika ot negativnogo dejstviya 2,4-D // V sbornike: Sovremennoe e`kologicheskoe sostoyanie prirodnoj sredy` i nauchno-prakticheskie aspekty` racional'nogo prirodopol`zovaniya. II mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya internet-konferenciya. FGBNU «Prikaspijskij NII aridnogo zemledeliya». – 2017. – P. 1015-1017.
11. Makarova N. A. Antidotny`e svojstva proizvodny`x 3-ciano-2-alkiltiopiridinov // V sbornike: Nauchnoe obespechenie agropromy`shlennogo kompleksa. Sbornik statej po materialam 72-j nauchno-prakticheskoy konferencii prepodavatelej po itogam NIR za 2016 g., 2017. – P. 150-151.
12. Kaigorodova E.A., Gantsgorn N.M., Konyushkin L.D., Krapivin G.D. // Synthesis of novel 6-methyl-4-sulfanylfuro[3,4-s]pyridin-3(1h)-ones Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – V. 55. – No 11. – P. 1098-1103.