

**Н. М. Карпяк, Г. А. Маршалок, М. Д. Федевич, И. К. Авдосьева^а,
Я. П. Ковальский**

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИМЕРОВ
 α -АЛКИЛАКРОЛЕИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Получены димеры метакролеина и α -этилакролеина, которые по реакции Канницаро превращены в соответствующие пирановые спирты и натриевые соли пирановых кислот. Изучены их бактериостатические, бактерицидные и фунгицидные свойства.

Ключевые слова: 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид, 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол, 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид, 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол, натриевые соли 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой и 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой кислот, реакция Дильса–Альдера, реакция Канницаро.

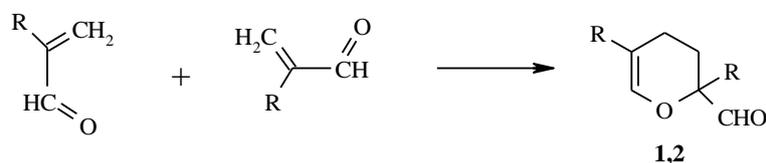
Димеры α -алкилакролеинов можно получить по реакции Дильса–Альдера [1, 2], а также как побочные продукты при синтезе α -алкилакролеинов вследствие их термической димеризации [3, 4]. Несмотря на то, что диеновый синтез широко используется для получения различных карбо- и гетероциклических соединений, димеры α -алкилакролеинов относятся к классу недостаточно изученных соединений – пиранов, литературные данные о методах синтеза, свойствах и областях применения которых ограничены [5–7] и, в основном, касаются димеров акролеина и метакролеина.

В случае димеризации α -алкилакролеинов, одна молекула альдегида является диеном, а другая – диенофилом, что приводит к образованию продукта с дигидропирановым кольцом и двумя реакционноспособными центрами: $-C=C-$ и карбальдегидной группой. Благодаря наличию карбонильной группы в молекулу димера можно вводить различные заместители, которые содержат двойные связи, окси-, карбонильные, карбоксильные, амино-, циано- и другие группы, и получить таким образом новые вещества, имеющие широкое практическое применение [8]. Производные димеров, в свою очередь, привлекают внимание исследователей в связи с возможностью создания на их основе соединений с различными свойствами. В литературе имеются сведения о том, что как сами димеры α -алкилакролеинов, так и их производные обладают достаточно высокой бактерицидной, бактериостатической, антивирусной и фунгицидной активностью. Так димер акролеина используют как сырье для получения антибиотиков кляномицина, астромицина, негамицина [9, 10], а димер метакролеина и его производные – как сырье для получения инсекторепелентов и активных инсектицидов [11, 12].

Проблема создания лечебных препаратов, регуляторов роста растений, инсектицидов и гербицидов является весьма актуальной и требует развития исследований в области синтеза и изучения свойств новых соединений класса пиранов [13–15]. Литературные данные, в основном, относятся к синтезу, преобразованиям и использованию только димеров акролеина и метакролеина. Для расширения ассортимента новых соединений, накопления базы данных о закономерностях протекания реакции Дильса–Альдера в случае α -алкилакролеинов мы исследовали процесс димеризации α -этилакролеина и его превращения по реакции Канниццаро.

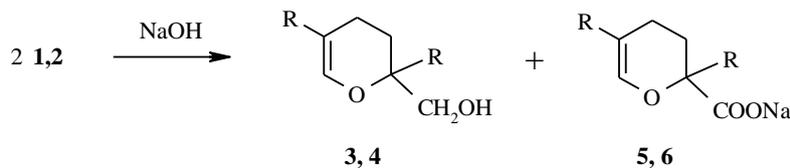
Для преобразования в димер следующего члена гомологического ряда акролеина – α -этилакролеина – нужны более жесткие условия, но, благодаря меньшей, чем у акролеина склонности к полимеризации, α -этилакролеин является более удобным объектом для исследования кинетических закономерностей протекания реакции димеризации α -алкилакролеинов, которые в литературе практически отсутствуют. Согласно предыдущим исследованиям [16], на скорость протекания диеновых реакций влияют природа и характер заместителей в диеновой системе. Присутствие в молекуле диена электронодонорных групп увеличивает ее реакционную способность, в то время как наличие электроноакцепторных заместителей делает диеновую систему менее активной. Кроме того, увеличение алкильного радикала в положении 2 пиранового кольца придает полученным веществам новые свойства.

По реакции Дильса–Альдера, используя как исходные вещества метакролеин ($R = Me$) и α -этилакролеин ($R = Et$), мы синтезировали их димеры: 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид (**1**) и 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид (**2**).



1 $R = Me$, **2** $R = Et$

Далее, по реакции Канниццаро, димеры **1** и **2** были превращены в соответствующие 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол (**3**), 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол (**4**) и натриевые соли 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой (**5**) и 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбоновой кислот (**6**).



1, 3, 5 $R = Me$; **2, 4, 6** $R = Et$

Т а б л и ц а 1

**Результаты бактерицидного действия димеров α -алкилакроленнов
и их производных***

Соединение	Диаметр зон сдерживания роста, мм			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Staphylococcus aureus 209</i>	<i>Streptococcus</i>
1	0	0	12	15
2	0	0	30	25
3	0	0	24	25
4	12	15	18	20

* $c = 10000$ мкг/диск.

В табл. 1 представлены результаты изучения бактерицидного действия исследованных веществ. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение **4** проявляет бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, соединения **2** и **3** – только на грамположительные микроорганизмы, а у соединения **1** это действие менее выражено.

В табл. 2 представлены результаты исследования фунгицидного действия синтезированных веществ. В результате проведенного исследования установлено, что соединения **2** и **4** проявляют фунгицидное действие на *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*.

Т а б л и ц а 2

**Результаты фунгицидного действия димеров α -алкилакроленнов
и их производных***

Соединение	Диаметр зон сдерживания роста, мм		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
1	0	0	0
2	15	13	13
3	0	0	0
4	13	11	10
Контроль – пимафуцин	15	15	15

* $c = 1000$ мкг/диск.

Установлено, что соединения **2** и **3** проявляют бактериостатическое действие на грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus 209*, *Streptococcus*). Слабовыраженное бактериостатическое действие на грамположительные (*Staphylococcus aureus 209*, *Streptococcus*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*) проявляет вещество **4**, а на грамположительный (*Staphylococcus aureus 209*, *Streptococcus*) – димер **1**.

**Результаты бактериостатического действия димеров α -алкилакролеинов
и их производных***

Соединение	Диаметр зон сдерживания роста, мм			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Staphylococcus aureus 209</i>	<i>Streptococcus</i>
1	0	0	12	15
2	0	0	20	20
3	0	0	24	25
4	15	18	18	19
Контроль	18**	18**	24***	24***

* $c = 1000$ мкг/диск.

** Амикацин.

*** Ципрофлоксацин.

Согласно полученным результатам, димеры **1** и **2** проявляют бактериостатическое и бактерицидное действие на указанные субстанции. С увеличением алкильного радикала в положении 2 пиранового кольца это действие увеличивается: димер **2** оказался активнее, чем димер **1**, к тому же у димера **1** отсутствуют фунгицидные свойства.

Замена карбонильной группы пиранового производного в **1** на спиртовую в соединении **3** приводит к активации молекулы к бактериостатическому и бактерицидному действию. В случае соединений **2** и **4** имеет место обратный эффект, т. е., увеличение алкильного радикала приводит к снижению как бактериостатической, так и бактерицидной активности соединения **4**, которое, в то же время, оказалось хорошим фунгицидом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изучение бактериостатических, бактерицидных и фунгицидных свойств синтезированных соединений проводили согласно следующим методикам.

Бактериостатическое и бактерицидное действие на грамотрицательные и грамположительные культуры определяли методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков с исследуемыми веществами в питательной среде для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, а также методом серийных разбавлений согласно методике [17].

Фунгицидное действие синтезированных веществ определяли с использованием среды Сабуро. Для этого на чашки со средой засеивали культуры *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*. Бумажные диски стерилизовали и пропитывали исследуемыми образцами, подсушивали и накладывали на засеянные чашки со средой Сабуро. Контролем служил стандартный диск с противогрибковым препаратом – пимафуцином. Диаметр задержки роста вокруг диска с исследуемыми образцами веществ при сравнении с контролем определяли через 24–48 ч инкубации.

ИК спектры синтезированных соединений записывали на спектрометре Specord M-80 в тонком слое в кюветках KBr ($d = 0.024$ мм). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian XL-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС.

Контроль за протеканием синтеза димеров и их производных осуществляли методом ГЖХ на приборе GCHF 18.3, используя компьютерную регистрацию аналитического сигнала. Условия хроматографирования: детектор ДТП, ток детектора 140 мА; колонка из нержавеющей стали длиной 2 м, диаметром 4 мм, заполненная 3% ХЕ-60 на Chromaton N Super (0.16–0.20 мм); температура колонки – 145 °С; температура детектора – 185 °С; температура испарителя – 200 °С; расход газа-носителя (водород) – 25 мл/мин.

2,5-Диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид (1). Для димеризации используют хроматографически чистый α -метилакролеин, синтезированный по реакции Манниха [18]. Димеризацию метакролеина проводят в стеклянных термостатированных ампулах объемом 10–20 мл по следующей методике: к 50 мл (0.603 моль) метакролеина добавляют 0.1% гидрохинона и равные количества альдегида помещают в 10 ампул, продувают азотом и запаивают. Заполненные ампулы помещают в термостат с температурой 170 °С и выдерживают 2 ч. Синтезированный димер **1** подвергают вакуумной ректификации. Выход 86.6%. Т. кип. 34 °С (5 мм рт. ст.), $d_4^{20} = 0.9917$, $n_D^{20} = 1.4538$. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3068, 2960–2840 (С–Н), 1740 (С=О), 1668 (С=C), 1150–1070 (С–О). Найдено, %: С 68.45; Н 8.6. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.50; Н 8.55.

2,5-Диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-карбальдегид (2). Для димеризации используют хроматографически чистый α -этилакролеин, синтезированный по реакции Манниха [18]. Димеризацию проводят по описанной выше методике 2 ч при температуре 190 °С. Синтезированный димер **2** подвергают вакуумной ректификации. Выход 87.1%. Т. кип. 93–94 °С (12 мм рт. ст.), $d_4^{20} = 0.9794$, $n_D^{20} = 1.4614$. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3068, 2960–2840 (С–Н), 1740 (С=О), 1668 (С=C), 1150–1070 (С–О). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.916 (3Н, т, $J = 7.2$, CH_3); 0.94 (3Н, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.75–2.06 (8Н, м, м, 2CH_2 цикл, $2\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$); 6.37 (1Н, с, =СН–О–); 9.54 (1Н, с, –СОН). Найдено, %: С 74.80; Н 8.40. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.92; Н 8.33.

Na-Соль 2,5-диметил-3,4-дигидро-2-карбоновой кислоты (5) и 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол (3). В стеклянный реактор загружают 29.2 г (0.21 моль) димера метилакролеина и медленно на протяжении 30 мин добавляют по каплям 7.3 мл (0.1 моль) 40% водного раствора NaOH при температуре 40 °С. По завершении взаимодействия к реакционной смеси, которая превратилась в густую однородную массу, добавляют 35 мл воды и переносят в делительную воронку. Диэтиловым эфиром порциями по 25 мл из реакционной смеси экстрагируют 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол. Из водной фракции под вакуумом отгоняют воду. Получают 17.3 г (0.097 моль) соединения **5**, которое при 190 °С разлагается. Выход 93%. Найдено, %: С 53.79; Н 6.11. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NaO}_3$. Вычислено, %: С 53.93; Н 6.22.

Эфирный экстракт подвергают ректификации и получают 13.6 г (0.096 моль) соединения **3**. Выход 92%. Т. кип. 93–94 °С (12 мм рт. ст.), $d_4^{20} = 1.0160$, $n_D^{20} = 1.4750$. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3064, 2960–2840 (С–Н), 3610 (О–Н), 1672 (С=C), 1200–1000 (С–О). Найдено, %: С 67.53; Н 9.90. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.02; Н 9.92.

Na-Соль 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2-карбоновой кислоты (6) и 2,5-диэтил-3,4-дигидро-2Н-пиран-2-метанол (4) получают по методике как и соединения **5** и **3**. Na-Соль **6** разлагается при 190 °С. Выход 83%. Спектр ЯМР ^1H (в D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 0.907 (3Н, т, $J = 7.2$, CH_3); 0.98 (3Н, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.67–2.17 (8Н, м, м, $2\text{CH}_2(\text{цикл})$, $2\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$); 6.25 (1Н, с, =СН–О–). Найдено, %: С 58.12; Н 7.18. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NaO}_3$. Вычислено, %: С 58.24; Н 7.33.

Соединение 4. Выход 82%. Т. кип. 83–85 °С (1 мм рт. ст.), $d_4^{20} = 0.9946$, $n_D^{20} = 1.4768$. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3064, 2960–2840 (С–Н), 3610 (О–Н), 1672 (С=C), 1200–1000 (С–О). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.857 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 0.969 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.50–1.90 (8H, м. м, 2 CH_2 цикл, 2 CH_3 – CH_2 –); 6.122 (1H, с, = CH –О–); 4.140 (1H, с, ОН); 3.527 (2H, с, CH_2 –ОН). Найдено, %: С 71.09; Н 10.10. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.55; Н 10.66.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. Diels, *Angew. Chem.*, **42**, 911 (1929).
2. K. Alder, *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, New York, London, 1948, p. 381.
3. *Общая органическая химия*, под ред. С. Яроцкого, Химия, Москва, 1982, т. 2, с. 543.
4. И. И. Ятчишин, Автореф. дис. канд. хим. наук, Львов, 1972.
5. H. Shulz, H. Wagner, *Angew. Chem.*, **62**, 105 (1950).
6. Г. Н. Кошель, М. И. Фарберов, *Изв. вузов СССР. Химия и хим. технология*, № 4, 639 (1964).
7. Ф. С. Онищенко, *Диеновый синтез*, Москва, 1963.
8. М. Ф. Бельський, *Гетероциклы в органическом синтезе*, Техника, Киев, 1970, с. 246.
9. K. Takeda, S. Yano, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6951 (1988).
10. A. Pierdet, L. Nédélec, V. Delaroff, A. Allais, *Tetrahedron*, **36**, 1763 (1980).
11. N. M. Bortnic, US Pat. 2473497; *Chem. Abstr.*, **44**, 1142 (1950).
12. H. R. Guest, B. W. Kiff, H. A. Stansbury, US Pat. 2910520; *РЖХим*, 2Л53 (1962).
13. J. E. Powell, M. D. Barker, US Pat. 4388104; *РЖХим*, 3О349П (1984).
14. G. B. Payne, J. E. Powell, US Pat. 4525203; *РЖХим*, 6О463П (1986).
15. R. M. Wilson, J. W. Rekers, US Pat. 4291051; *РЖХим*, 17О320П (1982).
16. G. Butt, S. Marriott, R. D. Topson, *J. Mol. Struct. Theochem.*, No. 205, 261 (1990).
17. М. В. Косенко, І. К. Авдосьева, М. С. Рожко, І. М. Кушнір, І. С. Семен, *Методика визначення бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень*, Київ, 2003.
18. Г. О. Маршалок, Н. М. Карпьяк, М. Д. Федевич, І. П. Полужин, Й. Й. Ятчишин, Декл. пат. України 2003076802 (66553 А), Бюлетень No. 5 (2004).

Национальный университет
"Львовская политехника", Львов 79013, Украина
e-mail: natakarpiak@mail.ru

Поступило 17.06.2008

^aГосударственный научно-исследовательский
контрольный институт ветеринарных препаратов и
кормовых добавок, Львов 79019, Украина
e-mail: dir@scivp.lviv.ua