

В. П. Шевердов*, А. Ю. Андреев, О. В. Ершов, О. Е. Насакин,
В. А. Тафеев^а, В. Л. Гейн^б

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
МЕТИЛ-6-АМИНО-4-АРИЛ-3-АЦИЛ-5-ЦИАНО-4*H*-ПИРАН-
2-КАРБОКСИЛАТОВ

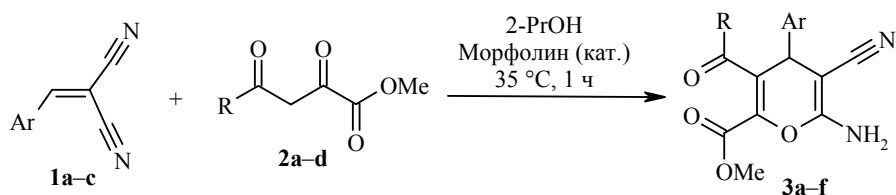
В реакциях арилиденмалонитрилов с метил-2,4-диоксобутаноатами получены 4*H*-пираны – метиловые эфиры 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот – новые перспективные строительные блоки для синтеза карбо- и гетероциклов. Исследованы реакции полученных пиранов с серной и соляной кислотами, с ангидридом уксусной кислоты, спиртами. Разработаны новые методы синтеза замещённых производных циклопентенона, пирано[2,3-*d*]пиримидина, 5-оксо-3-фенилпентановой кислоты и нитрила никотиновой кислоты.

Ключевые слова: 5-оксопентановая кислота, 4*H*-пираны, пиридины, циклопентеноны, раскрытие цикла.

Синтез новых 4*H*-пиранов – актуальная задача органической химии. На их основе можно легко получать органические соединения различных классов. 4*H*-Пираны, в том числе 2-амино-3-циано-4*H*-пираны, проявляют антимикробную [1, 2], противовирусную [3], анальгетическую [4], противоопухолевую [5–8], фунгицидную [9, 10] активность и обладают гербицидным действием [11].

Для синтеза новых 2-амино-3-циано-4*H*-пиранов мы использовали арилиденмалонитрилы и метиловые эфиры 2,4-диоксобутановой кислоты. Ранее метиловые эфиры 2,4-диоксобутановых кислот были использованы для синтеза пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов [12–15]. Реакции арилиденмалонитрилов с этими эфирами ещё не были исследованы.

Мы применили открытую нами ранее реакцию образования метиловых эфиров 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот [16] из арилиденмалонитрилов и метиловых эфиров 2,4-диоксобутановых кислот в пропан-2-оле в присутствии каталитических количеств морфолина к различным замещённым исходным соединениям **1a–c** и **2a–d**.



1 a Ar = Ph, **b** Ar = 3-ClC₆H₄, **c** Ar = 2-ClC₆H₄; **2 a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeOC₆H₄,
d R = 4-MeC₆H₄; **3 a** R = Me, Ar = Ph; **b** R = Ph, Ar = Ph; **c** R = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph;
d R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph; **e** R = Me, Ar = 3-ClC₆H₄; **f** R = 4-MeC₆H₄, Ar = 2-ClC₆H₄

Структура синтезированных пиранов **3a–f** была подтверждена данными РСА на примере соединения **3a** (рис. 1).

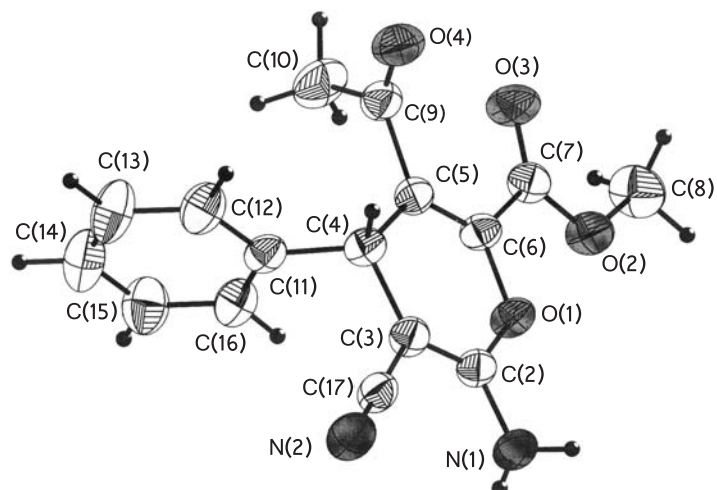
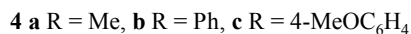
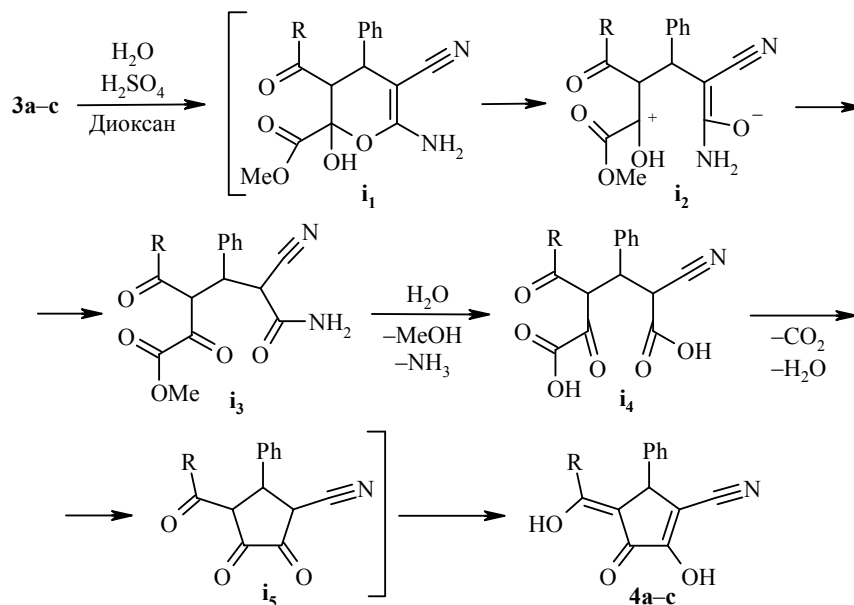


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Уникальное сочетание разнообразных функциональных групп в метиловых эфирах 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот **3** и их способность к раскрытию цикла придаёт им новые необычные свойства.

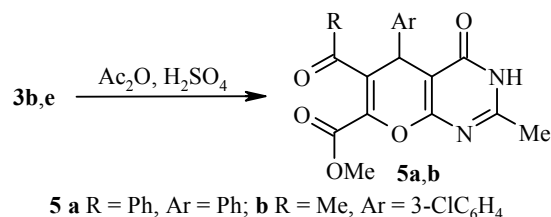
Мы обнаружили, что при нагревании пиранов **3a–c** в смеси 10% водн. H_2SO_4 – диоксан в течение 4–6 ч образуются циклопентеноны **4a–c**. Структура циклопентенонов подтверждена данными РСА на примере соединения **4c** (рис. 2).



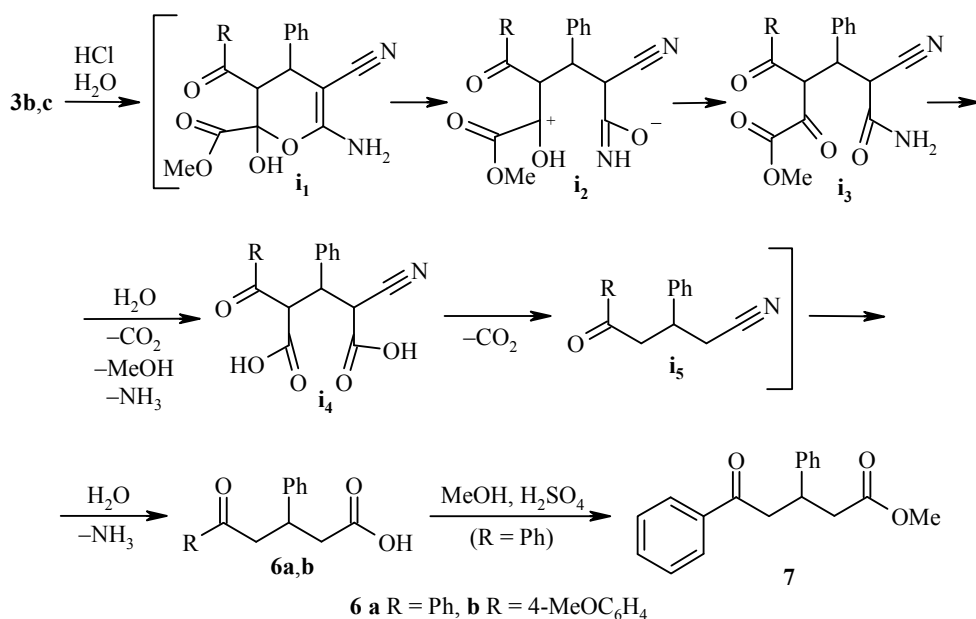
Мы полагаем, что в первую очередь происходит присоединение воды по двойной связи C=C пиранового цикла. Следующие стадии: раскрытие цикла интермедиата **i**₁ до **i**₂, гидролиз интермедиата **i**₃ до **i**₄, дегидратация, декарбоксилирование и циклизация интермедиата **i**₄ до **i**₅ с получением циклопентенонов **4a–c**.

Новые способы синтеза замещённых циклопентенонов имеют большое значение, поскольку циклопентеноновый фрагмент является важной составляющей частью природных соединений и их аналогов [17–19]. Известные пути формирования 3-оксо-2-гидроциклопентен-1-карбонитрильного фрагмента включают три стадии с использованием металлоорганических реагентов и низких температур и дают низкие выходы (16–22%) [19].

О высокой реакционной способности 4*H*-пиранов **3** свидетельствует их реакция с уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты. Так, при нагревании соединений **3b,e** до 80–90 °С в течение 1 мин образуются пирано-[2,3-*d*]пиримидины **5a,b**. Известные аналогичные реакции 4*H*-пиранов протекают за 6–10 ч [2].



Другие превращения протекают при кипячении пиранов **3b,c** в конц. HCl в течение 12 ч: в результате гидролиза образуются кислоты **6a,b**.



Полагаем, что вначале происходит присоединение воды по связи C=C пиранового цикла и образуется интермедиат **i₁**, который раскрывается в **i₂**. Затем, вероятно, происходят гидролиз и декарбоксилирование **i₃** до **i₄**, декарбоксилирование интермедиата **i₄** до **i₅**. Последняя стадия – гидролиз интермедиата **i₅** с образованием кислот **6a,b**.

Для подтверждения превращения пиранов **3b,c** в кислоты **6a,b** мы провели реакцию кислоты **6a** с метанолом в присутствии H₂SO₄, в результате которой образуется эфир **7**. Синтез соединений **6a**, **7** был осуществлён ранее на основе 4-фенилдигидро-2*H*-пиран-2,6(3*H*)-диона [20]. Однако данный метод является трудоёмким и включает использование фенилмагнийдобрида и требует охлаждения до –78 °С.

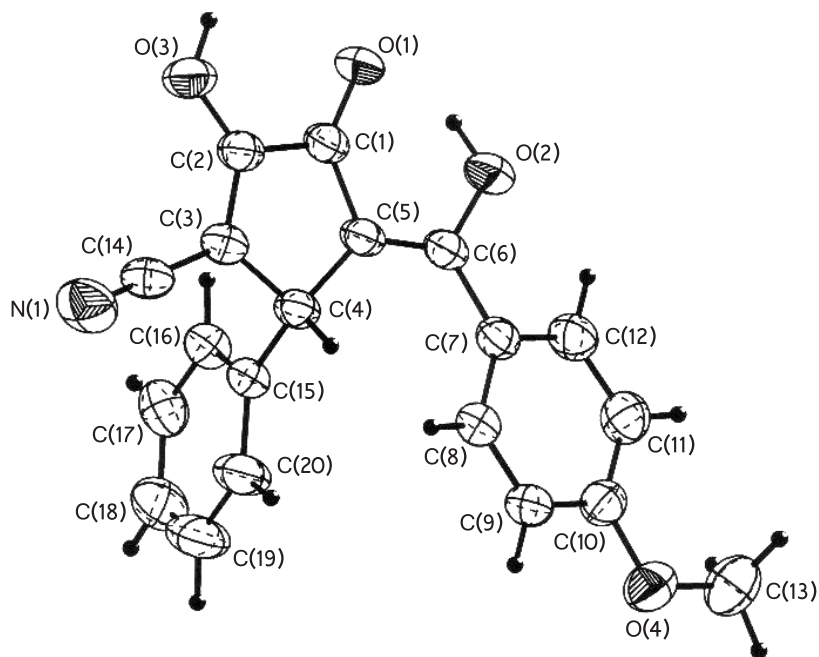
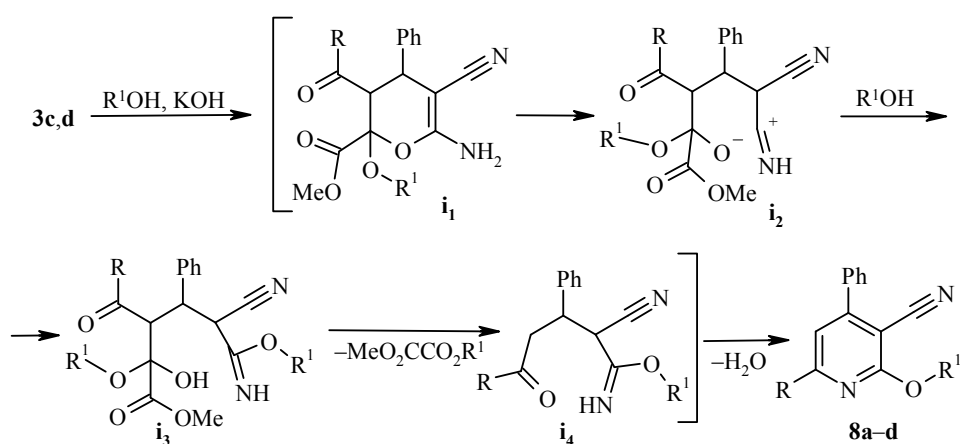


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Различия, заключающиеся в более глубоких процессах трансформации пиранов **3** в кислоты **6**, протекающих при действии конц. HCl (время реакции 12 ч, концентрация кислоты 35%), по сравнению с превращениями **3**→**4** (время реакции 4–6 ч, концентрация кислоты 10%), вероятно, обусловлены более жёсткими условиями.

Другой путь использования пиранов **3** в качестве перспективных синтонов – это проведение реакций под действием оснований. Мы обнаружили, что при кратковременном (1 мин) нагревании пиранов **3c,d** в спирте (метанол, этанол или этиленгликоль) в присутствии гидроксида калия образуются пиридинкарбонитрилы **8a–d**.



8 a R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Me; **b** R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = C₂H₄OH;
c R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Me; **d** R = 4-MeC₆H₄, R¹ = Et

По-видимому, вначале происходит присоединение спирта по двойной связи С=С пиранового цикла. Следующие стадии – раскрытие циклического интермедиата **i**₁ до **i**₂, присоединение спирта к интермедиату **i**₂, элиминирование эфира щавелевой кислоты из интермедиата **i**₃, циклизация и ароматизация интермедиата **i**₄ в нитрил никотиновой кислоты **8**. Процессы аналогичные превращениям интермедиата **i**₄ в пиридины **8** описаны в работе [21]. Проведённые нами реакции **3**→**8** – это новый подход к синтезу нитрилов никотиновой кислоты. Известный метод получения 2-алкоксиникотинонитрилов более трудоёмок и продолжителен [22].

Таким образом, мы обнаружили, что реакции арилиденмалонитрилов с метил-2,4-диоксобутаноатами приводят к метиловым эфирам 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот и это новый путь к синтезу высоко реакционноспособных пиранов. Способность метиловых эфиров 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот к раскрытию цикла, а также их полифункциональность являются определяющими факторами при одностадийных превращениях их в замещённые циклопентеноны, пиран[2,3-*d*]пиримидины, 5-оксопентановые кислоты и нитрилы никотиновой кислоты. Полагаем, что среди известных 4*H*-пиранов именно эти структуры являются наиболее реакционноспособными и перспективными синтонами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (ЭУ 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода, а также термическим разложением). Элементный анализ проведён на приборе Carlo-Erba. Температуры плавления определены с помощью капиллярного прибора.

Метиловые эфиры 6-амино-4-арил-3-ацил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот **3a–f** (общая методика). К смеси 1 ммоль арилиденмалонитрила **1a–c** и 1 ммоль метилового эфира 2,4-диоксобутановой кислоты **2a–d** в 8 мл 2-PrOH добавляют 1 каплю морфолина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 35 °С, затем выдерживают 10–12 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают смесью 2-PrOH–гексан, 1:1, и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

Метиловый эфир 6-амино-3-ацетил-4-фенил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (3a**)**. Выход 0.24 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 185–186 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3399, 3317, 2198, 1734, 1691, 1647, 1602. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.91 (3H, с, CH₃CO); 3.78 (3H, с, COOCH₃); 4.47 (1H, с, СНPh); 7.11 (2H, с, NH₂); 7.19–7.21 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.29–7.31 (1H, м, H-4 Ph); 7.46–7.49 (2H, м, H-3,5 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [M]⁺ (21). Найдено, %: С 64.14; Н 4.88; N 9.44. C₁₆H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С 64.42; Н 4.73; N 9.39.

Метиловый эфир 6-амино-3-бензоил-4-фенил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (3b**)**. Выход 0.31 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 184–185 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3428, 3310, 2197, 1733, 1658, 1642, 1593. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.47 (3H, с, OCH₃); 4.43 (1H, с, СНPh); 7.11–7.14 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.15–7.17 (1H, м, H-4 Ph); 7.19 (2H, с, NH₂); 7.22–7.25 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.36–7.39 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.53–7.55 (1H, м, H-4 Ph); 7.61–7.64 (2H, м, H-3,5 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 [M]⁺ (12). Найдено, %: С 70.15; Н 4.31; N 7.87. C₂₁H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: С 69.99; Н 4.48; N 7.77.

Метилловый эфир 6-амино-3-(4-метоксибензоил)-4-фенил-5-циано-4H-пиран-2-карбоновой кислоты (3с). Выход 0.33 г (85%), белые кристаллы, т. пл. 170–171 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3325, 2194, 1736, 1674, 1642, 1600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.48 (3H, с, COOCH_3); 3.79 (3H, с, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 4.39 (1H, с, CHPh); 6.91 (2H, д, $J = 8.9$, H-3,5 Ar); 7.11–7.14 (2H, м, H Ph); 7.15 (2H, с, NH_2); 7.15–7.17 (1H, м, H-4 Ph); 7.23–7.26 (2H, м, H Ph); 7.38 (2H, д, $J = 8.9$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}]^+$ (5). Найдено, %: C 67.75; H 4.84; N 7.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.69; H 4.65; N 7.18.

Метилловый эфир 6-амино-3-(4-метилбензоил)-4-фенил-5-циано-4H-пиран-2-карбоновой кислоты (3d). Выход 0.30 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3402, 3327, 2197, 1737, 1676, 1648, 1602. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3.46 (3H, с, COOCH_3); 4.31 (1H, с, CHPh); 7.11 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 Ar); 7.11–7.14 (2H, м, H Ph); 7.15–7.17 (1H, м, H-4 Ph); 7.18 (2H, с, NH_2); 7.21–7.24 (2H, м, H Ph); 8.01 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[\text{M}]^+$ (4). Найдено, %: C 70.97; H 4.65; N 7.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.58; H 4.85; N 7.48.

Метилловый эфир 6-амино-3-ацетил-4-(3-хлорфенил)-5-циано-4H-пиран-2-карбоновой кислоты (3е). Выход 0.24 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3455, 3294, 2176, 1692, 1671, 1634, 1595. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.01 (3H, с, CH_3CO); 3.78 (3H, с, COOCH_3); 4.54 (1H, с, CHAr); 7.17 (2H, с, NH_2); 7.18–7.20 (1H, м, H Ar); 7.27 (1H, с, H Ar); 7.37–7.39 (1H, м, H Ar); 7.40–7.42 (1H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 $[\text{M}]^+$ (9). Найдено, %: C 57.63; H 4.02; N 8.29. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.76; H 3.94; N 8.42.

Метилловый эфир 6-амино-3-(4-метилбензоил)-4-(2-хлорфенил)-5-циано-4H-пиран-2-карбоновой кислоты (3f). Выход 0.29 г (71%), белые кристаллы, т. пл. 210–211 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3324, 2196, 1657, 1600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3.78 (3H, с, OCH_3); 4.59 (1H, с, CHAr); 7.15 (2H, с, NH_2); 7.13–7.15 (2H, м, H Ar); 7.17–7.19 (1H, м, H Ar); 7.19–7.21 (2H, м, H Ar); 7.22–7.24 (1H, м, H Ar); 7.33–7.35 (1H, м, H Ar); 7.38–7.40 (1H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 $[\text{M}]^+$ (7). Найдено, %: C 64.69; H 4.12; N 6.94. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.63; H 4.19; N 6.85.

2-Гидрокси-4-[гидрокси(R)метилден]-3-оксо-5-фенилциклопент-1-енкарбонитрилы 4а–с (общая методика). Смесь 1 ммоль пирана **3а–с**, 30 мл воды, 1.8 мл конц. H_2SO_4 и 1 мл диоксана нагревают в течение 4–6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют 20 мл воды и оставляют стоять на 24 ч. Образовавшийся осадок промывают водой (2×25 мл) и растворяют в 15 мл EtOAc . Этилацетатный слой сушат над MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью EtOAc –гексан, 3:1.

2-Гидрокси-4-(1-гидроксиэтилиден)-3-оксо-5-фенилциклопент-1-енкарбонитрил (4а). Выход 0.067 г (28%), жёлтые кристаллы, т. пл. 179–180 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 3205, 2222, 1650, 1638, 1603. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.03 (3H, с, CH_3); 4.92 (1H, с, CHPh); 7.19–7.22 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.37–7.40 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.40–7.42 (1H, м, H-4 Ph); 12.56 (2H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241 $[\text{M}]^+$ (12). Найдено, %: C 69.42; H 4.67; N 5.96. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.70; H 4.60; N 5.81.

2-Гидрокси-4-[гидрокси(фенил)метилден]-3-оксо-5-фенилциклопент-1-енкарбонитрил (4b). Выход 0.12 г (41%), жёлтые кристаллы, т. пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410, 3250, 2211, 1664, 1640, 1596. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.90 (1H, с, CHPh); 7.23–7.52 (10H, м, H Ph); 12.76 (2H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 $[\text{M}]^+$ (17). Найдено, %: C 75.52; H 4.39; N 4.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.24; H 4.32; N 4.62.

2-Гидрокси-4-[гидрокси(4-метоксифенил)метилден]-3-оксо-5-фенилциклопент-1-енкарбонитрил (4с). Выход 0.14 г (43%), жёлтые кристаллы, т. пл. 169–170 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3250, 2209, 1670, 1640, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.79 (3H, с, CH_3); 4.87 (1H, с, CHAr); 7.23–7.39 (9H, м, H Ar); 12.76 (2H, уш. с, OH). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 $[M]^+$ (11). Найдено, %: С 72.36; Н 4.42; N 4.07. $C_{20}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 72.06; Н 4.54; N 4.20.

Метилловые эфиры 5-арил-6-ацил-2-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3-d]-пиримидин-7-карбоновых кислот 5a,b (общая методика). Перемешивают 1 ммоль пирана **3b,e**, 1.5 мл Ac_2O и 15 мг (0.15 ммоль) конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь нагревают 1 мин при 80–90 °С, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 мл воды. Через 24 ч остаток отфильтровывают, промывают 10 мл воды и 5 мл смеси 2-PrOH–гексан, 1:1. Полученный продукт перекристаллизовывают из 2-PrOH.

Метилловый эфир 6-бензоил-2-метил-4-оксо-5-фенил-3,5-дигидро-4H-пирано[2,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (5a). Выход 0.37 г (91%), белые кристаллы, т. пл. 255–256 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200, 1738, 1668, 1642, 1596. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.30 (3H, с, 2- CH_3); 3.51 (3H, с, $COOCH_3$); 4.69 (1H, с, $CHPh$); 7.09–7.12 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.13–7.15 (1H, м, H-4 Ph); 7.20–7.23 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.37–7.40 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.54–7.56 (1H, м, H-4 Ph); 7.62–7.65 (2H, м, H-3,5 Ph); 12.64 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[M]^+$ (13). Найдено, %: С 68.39; Н 4.58; N 6.78. $C_{23}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 68.65; Н 4.51; N 6.96.

Метилловый эфир 6-ацетил-2-метил-4-оксо-5-(3-хлорфенил)-3,5-дигидро-4H-пирано[2,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (5b). Выход 0.33 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 221–222 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3150, 1727, 1706, 1669, 1644, 1598. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.02 (3H, с, CH_3CO); 2.28 (3H, с, 2- CH_3); 3.81 (3H, с, $COOCH_3$); 4.79 (1H, с, $CHAr$); 7.20–7.22 (1H, м, H Ar); 7.30 (1H, с, H Ar); 7.31–7.33 (1H, м, H Ar); 7.34–7.36 (1H, м, H Ar); 12.64 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[M]^+$ (9). Найдено, %: С 57.80; Н 4.16; N 7.38. $C_{18}H_{15}ClN_2O_5$. Вычислено, %: С 57.69; Н 4.03; N 7.47.

5-Арил-5-оксо-3-фенилпентановые кислоты 6a,b (общая методика). К 0.5 ммоль пирана **3b,c** приливают 10 мл конц. HCl и кипятят 12 ч. Образовавшийся осадок промывают смесью 2-PrOH–гексан, 1:1, и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

5-Оксо-3,5-дифенилпентановая кислота (6a). Выход 97 мг (72%), белые кристаллы, т. пл. 126–128 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1697, 1679, 1670. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (1H, д. д, $J = 15.8, J = 8.6$) и 2.70 (1H, д. д, $J = 15.8, J = 6.4$, CH_2COOH); 3.37 (1H, д. д, $J = 11.1, J = 6.4$) и 3.45 (1H, д. д, $J = 11.1, J = 7.8$, $PhCOCH_2$); 3.65–3.67 (1H, м, $CHPh$); 7.13–7.15 (1H, м, H Ph); 7.23–7.25 (2H, м, H Ph); 7.28–7.31 (2H, м, H Ph); 7.48–7.50 (2H, м, H Ph); 7.60–7.62 (1H, м, H Ph); 7.91–7.93 (2H, м, H Ph); 12.06 (1H, с, $COOH$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 $[M]^+$ (21). Найдено, %: С 76.15; Н 6.04. $C_{17}H_{16}O_3$. Вычислено, %: С 76.10; Н 6.01.

5-(4-Метоксифенил)-5-оксо-3-фенилпентановая кислота (6b). Выход 100 мг (70%), белые кристаллы, т. пл. 153–155 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698, 1672, 1602, 1505. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (1H, д. д, $J = 15.8, J = 8.6$) и 2.68 (1H, д. д, $J = 15.8, J = 6.3$, CH_2COOH); 3.28 (1H, д. д, $J = 16.7, J = 6.3$) и 3.38 (1H, д. д, $J = 16.7, J = 7.9$, $ArCOCH_2$); 3.63–3.65 (1H, м, $CHPh$); 3.82 (3H, с, OCH_3); 6.99–7.02 (2H, м, H Ar); 7.13–7.15 (1H, м, H Ph); 7.23–7.25 (2H, м, H Ph); 7.29–7.31 (2H, м, H Ph); 7.89–7.91 (2H, м, H Ar); 12.02 (1H, с, $COOH$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 $[M]^+$ (15). Найдено, %: С 72.44; Н 6.03. $C_{18}H_{18}O_4$. Вычислено, %: С 72.47; Н 6.08.

Метилловый эфир 5-оксо-3,5-дифенилпентановой кислоты (7). К раствору 1.34 г (5 ммоль) 5-оксо-3,5-дифенилпентановой кислоты (**6a**) в 15 мл $MeOH$ добавляют каплю конц. H_2SO_4 и кипятят в течение 8 ч. Добавляют 15 мл воды. Полученный белый осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–гексан, 1:1. Выход 1.07 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 73–75 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1679, 1598. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.62 (1H, д. д, $J = 15.3, J = 7.3$) и 2.80 (1H, д. д, $J = 15.3, J = 7.3$, CH_2COOMe); 3.36 (1H, д. д, $J = 16.7, J = 6.9$) и 3.41 (1H, д. д, $J = 16.7, J = 6.9$, $PhCOCH_2$); 3.59 (3H, с, $COOCH_3$); 3.75–3.76 (1H, м, $CHPh$); 7.13–7.15 (1H, м, H Ph); 7.25–7.28 (2H, м, H Ph); 7.28–7.30 (2H, м, H Ph); 7.50–7.52 (2H, м, H Ph); 7.61–7.63 (1H, м, H Ph); 7.90–7.92 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[M]^+$ (33). Найдено, %: С 76.61; Н 6.47. $C_{18}H_{18}O_3$. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.43.

2-Алкокси-4,6-диарил-3-пиридинкарбонитрилы 8a–d (общая методика). К раствору 0.2 г (3.5 ммоль) гидроксида калия в 10 мл спирта (метанол, этанол или этиленгликоль) прибавляют 1 ммоль пирана **3c,d** и нагревают в течение 1 мин при 64 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют 20 мл воды, нейтрализуют 10% HCl до pH 7. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 25 мл) и перекристаллизовывают из 2-PrOH (соединения **8a,c**) или из смеси 2-PrOH–гексан, 1:1 (соединения **8b,d**).

2-Метокси-6-(4-метоксифенил)-4-фенилникотинонитрил (8a). Выход 0.25 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 145–146 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2220, 1583, 1549. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.83 (3H, с, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 4.14 (3H, с, 2-OCH₃); 7.19 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar); 7.57–7.60 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.63 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.65 (1H, с, H-5); 8.24 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.4; 55.5; 91.2; 112.8; 114.3; 115.6; 128.6; 128.9; 129.1; 129.2; 130.0; 136.0; 156.2; 157.2; 161.5; 164.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 $[\text{M}]^+$ (78). Найдено, %: C 76.22; H 5.19; N 8.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.93; H 5.10; N 8.85.

2-(2-Гидроксиэтокси)-6-(4-метоксифенил)-4-фенилникотинонитрил (8b). Выход 0.25 г (71%), белые кристаллы, т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306, 2214, 1683, 1642. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.58 (2H, д, $J = 6.9$, CH_2OH); 3.64 (1H, с, OH); 3.83 (3H, с, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 4.37 (2H, д, $J = 6.9$, 2-OCH₂); 7.18 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar); 7.57–7.59 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.63–7.64 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.64 (1H, с, H-5); 8.21 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.5; 60.0; 71.1; 91.2; 112.8; 114.4; 115.4; 128.4; 128.9; 129.1; 129.2; 130.1; 136.0; 156.2; 157.2; 161.5; 165.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}]^+$ (51). Найдено, %: C 72.59; H 5.12; N 7.97. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.82; H 5.24; N 8.09.

2-Метокси-6-(4-метилфенил)-4-фенилникотинонитрил (8c). Выход 0.24 г (81%), белые кристаллы, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2221, 1677, 1588, 1546. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.17 (3H, с, 2-OCH₃); 7.36 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 Ar); 7.58–7.61 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.74–7.75 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.79 (1H, с, H-5); 8.19 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3; 54.5; 91.6; 112.9; 114.4; 124.2; 127.2; 128.8; 129.0; 129.3; 130.6; 136.1; 138.5; 156.3; 157.3; 164.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 80.02; H 5.49; N 9.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.98; H 5.37; N 9.33.

2-Этокси-6-(4-метилфенил)-4-фенилникотинонитрил (8d). Выход 0.25 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2222, 1674, 1588, 1544. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.39 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.64 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 Ar); 7.56–7.59 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.73–7.75 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.75 (1H, с, H-5); 8.15 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.9; 21.3; 63.4; 91.7; 112.9; 114.4; 124.2; 127.9; 128.8; 129.1; 129.6; 130.6; 136.1; 138.4; 156.3; 157.3; 164.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 80.33; H 5.82; N 9.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.23; H 5.77; N 8.91.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3a и 4c. Для РСА исследования кристаллы соединений **3a** и **4c** выращены испарением из ацетонитрила при комнатной температуре. Дифракционные данные собраны при комнатной температуре (295(2) К) на дифрактометре CAD-4, графитовой монохроматор, MoK α -излучение, ω -сканирование. Для обработки данных применена стандартная процедура WinGX [23]. Контрольные измерения проводились каждые 120 мин. Поправка на поглощение не применялась. Структуры веществ расшифрованы прямыми методами и уточнены при помощи программы SHELX [24]. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода локализованы на разностных синтетах Фурье и уточнены в изотропном приближении. Тепловые параметры атомов водорода находятся в диапазоне 0.054–0.126 и 0.036–0.103 Å² для соединений **3a** и **4c** соответственно. R факторы, вычисленные для $F^2 > 2\sigma(F^2)$, равны 0.045 (2140 отражений) для соединения **3a** и 0.044 (2850 отражений) для соединения **4c**. Изображения молекулярной структуры были подготовлены с помощью программы DIAMOND [25].

Данные РСА для соединения **3a**: C₁₆H₁₄N₂O₄, M 298.29, триклинная сингония. Параметры элементарной ячейки: *a* 7.194(2), *b* 10.090(1), *c* 11.075(2) Å; α 105.74, β 94.63, γ 75.05(2)°; *V* 747.5(3) Å³; пространственная группа *P*-1; *Z* 2; *d*_{выч.} 1.325 г·см⁻³; μ(MoKα) 0.097; собрано 2926 отражений, из которых 2140 с *I* > 2σ(*I*); фактор расходимости *R* 0.045.

Данные РСА для соединения **4c**: C₂₀H₁₅NO₄, M 333.33, триклинная сингония. Параметры элементарной ячейки: *a* 9.5147(12), *b* 10.0778(14), *c* 9.5877(13) Å; α 91.01, β 81.52, γ 113.13(2)°; *V* 835.3(2) Å³; пространственная группа *P*-1; *Z* 2; *d*_{выч.} 1.325 г·см⁻³; μ(MoKα) 0.092; собрано 4020 отражений, из которых 2850 с *I* > 2σ(*I*); фактор расходимости *R* 0.044.

Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC-764770 – соединение **3a** и CCDC-764769 – соединение **4c**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O. A. Fathalla, S. M. Awad, M. S. Mohamed, *Arch. Pharm. Res.*, **28**, 1205 (2005).
2. F. A. Eid, A. H. F. Abd El-Wahab, G. A. M. El-Hag Ali, M. M. Khafagy, *Acta Pharm.*, **54**, 13 (2004).
3. A. G. Martinez, L. J. Marco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 3165 (1997).
4. K. C. Joshi, R. Jain, K. Sharma, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 202 (1988); *Chem. Abstr.*, **109**, 149464 (1988).
5. A. E. Amr, A. M. Mohamed, S. F. Mohamed, N. A. Abdel-Hafez, A. G. Hamman, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5481 (2006).
6. I. V. Magedov, M. Manpadi, M. A. Ogasawara, A. S. Dhawan, S. Rogelj, S. Van Slambrouck, W. F. A. Steelant, N. M. Evdokimov, P. Y. Uglinskii, E. M. Elias, E. J. Knee, P. Tongwa, M. Yu. Antipin, A. Kornienko, *J. Med. Chem.*, **51**, 2561 (2008).
7. S. X. Cai, H. Zhang, S. Jiang, R. Storer, US Pat. Appl. 7053117.
8. A. C. Williams, US Pat. Appl. 5571818.
9. A. H. Abdel-Rahman, E. M. Keshk, M. A. Hanna, Sh. M. El-Bady, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2483 (2004).
10. V. V. Mulwad, C. A. Patil, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **44B**, 2355 (2005).
11. K. C. Joshi, R. Jain, S. Arora, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 277 (1988); *Chem. Abstr.*, **109**, 190180 (1988).
12. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, Р. Р. Махмудов, Ю. С. Андрейчиков, Е. Г. Алиев, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 1, 27 (1998).
13. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева, Е. В. Воронина, М. И. Вахрин, К. Д. Потемкина, В. Е. Колла, Л. Р. Дровосекова, А. В. Милютин, Н. С. Щуклина, Г. А. Вейхман, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 9, 23 (1998).
14. В. Л. Гейн, А. В. Деменева, Н. А. Рассудихина, М. И. Вахрин, *Журн. орган. химии*, **42**, 634 (2006).
15. В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина, Е. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **40**, № 10, 32 (2006).
16. В. П. Шевердов, О. Е. Насакин, А. Ю. Андреев, В. Л. Гейн, В. А. Тафеенко, *Журн. орган. химии*, **47**, 1097 (2011).
17. K. M. Brummond, D. Chen, *Org. Lett.*, **10**, 705 (2008).
18. E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.*, **5**, 1171 (2003).
19. R. C. Cambie, P. S. Rutledge, R. J. Stevenson, P. D. Woodgate, *J. Organometallic Chem.*, **471**, 133 (1994).
20. L. F. Tietze, Th. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, p. 16.
21. A. Attia, M. Michael, *Acta Chim. Hung.*, **112**, 89 (1983); *Chem. Abstr.*, **99**, 88006 (1983).

22. M. N. Jachak, D. B. Kendre, A. B. Avhale, R. B. Toche, R. W. Sabnis, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 1525 (2007).
23. K. Harms, S. Wocadlo, *XCAD-4: Program for Processing CAD-4 Diffractometer Data*, University of Marburg, 1995.
24. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
25. K. Brandenburg, *DIAMOND, Release 2.1d. CrystalImpact GbR*, Bonn, 2000.

Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия
e-mail: SheverdovVP@yandex.ru

Поступило 31.10.2011

^a Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: tafeenko-victor@yandex.ru

^b Пермская государственная фармацевтическая академия,
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия
e-mail: geinvl48@mail.ru
