

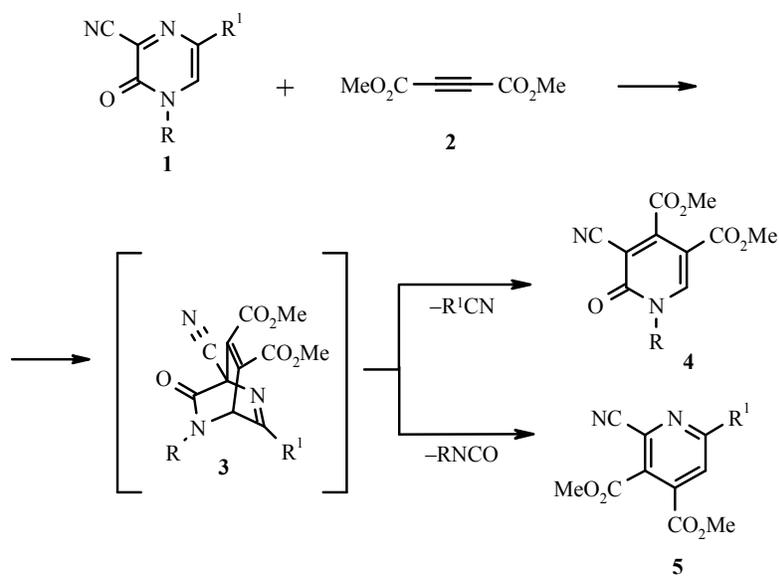
Е. В. Вербицкий*, Е. М. Чепракова, П. А. Слепухин, М. Г. Первова,
М. А. Саморукова, О. Н. Забелина, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин

**ПРОМОТИРУЕМЫЕ МИКРОВОЛНОВЫМ ИЗУЧЕНИЕМ РЕАКЦИИ
5-(ГЕТ)АРИЛ-1-ЭТИЛ-2(1Н)-ПИРАЗИНОНОВ С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ
АРИЛАЦЕТИЛЕНАМИ**

Исследована реакция 5-(гет)арил-1-этил-2(1Н)-пиразинов с терминальными арилацетиленами, приводящая к смеси двух изомерных 4-арил- и 5-арилзамещенных 2(1Н)-пиридонов. На основании изучения реакционных смесей методом хромато-масс-спектрометрии показана региоселективность данной реакции. Проведены кристаллографические исследования синтезированных 2(1Н)-пиридонов, а также прогноз их потенциальной биологической активности.

Ключевые слова: σ^H -аддукты, арилацетилены, 1,2-дигидропиразины, ионная жидкость, 2(1Н)-пиразиновы, 2(1Н)-пиридиновы, микроволновое изучение.

Легкодоступная и широко функционализируемая 2-азадиеновая система 2(1Н)-пиразинов предоставляет уникальные возможности для внутри- и межмолекулярной реакций циклоприсоединения как с электроноизбыточными, так и электронодефицитными диенофилами [1–3]. Однако описанные реакции пиразинов **1** с ацетиленами ограничиваются несколькими примерами внутримолекулярных реакций циклоприсоединения, когда алкином является один из заместителей на пиразиновой платформе, а также взаимодействием с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **2** [3–5].



Эти реакции Дильса–Альдера обычно приводят к смеси пиридинового **4** и пиридинового **5** аддуктов за счёт двух конкурирующих самопроизвольных путей фрагментации первоначально образующихся бициклических циклоаддуктов **3** по ретро-реакции Дильса–Альдера. В зависимости от заместителей R и R¹ соотношение соединений **4** и **5** существенно меняется: при R = Ph, R¹ = Cl основным продуктом реакции является пиридин **5**, а при R = Et, R¹ = (Het)Ag преобладает пиридон **4**.

Целью данной работы является исследование реакций циклоприсоединения 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразинов с терминальными ацетиленами при микроволновом облучении в сравнении с обычными термическими условиями. В качестве алкинов были использованы коммерчески доступные арилацетилены: фенилацетилен (**7**), 4-бромфенилацетилен (**8**) и 4-диметиламинофенилацетилен (**9**). Реакции пиразинов **6a,b** с терминальными арилацетиленами **7–9**, по данным как хромато-масс-спектрометрии так и спектроскопии ЯМР ¹H, протекают региоселективно и приводят к смеси только двух региоизомерных 2(1H)-пиридонов: мажорных 4-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **12**, **14**, **16** и минорных 5-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **13** и **15**.

Реакции [4+2]-циклоприсоединения были проведены в условиях применения микроволнового излучения в присутствии ионной жидкости bmimPF₆. Экспериментально (по данным ТСХ) найденное оптимальное время протекания данных реакций составило 90 мин при 195 °С. Для сравнения эти же реакции были проведены в термических условиях при кипячении (178–180 °С, 90 мин) в 1,2-дихлорбензоле в отсутствие дополнительных добавок (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Выходы и соотношения 2(1H)-пиридонов **12–17**

| Реакция | Конверсия соединения 6a или 6b , %* | | Соотношения продуктов* | | Выход, % | |
|-------------|---|-----------|------------------------|----------------|------------|----|
| | MW | Кипячение | MW | Кипячение | Соединение | MW |
| 6a+7 | 94 | 39 | —** | —** | 12 | 55 |
| | | | | | 13 | 7 |
| 6b+7 | 82 | 28 | —** | —** | 12 | 68 |
| | | | | | 13 | 11 |
| 6a+8 | 100 | 55 | 14 : 15 | 14 : 15 | 14 | 60 |
| | | | 6.1 : 1 | 6.9 : 1 | 15 | 4 |
| 6b+8 | 100 | 32 | 14 : 15 | 14 : 15 | 14 | — |
| | | | 7.3 : 1 | 5.4 : 1 | 15 | — |
| 6a+9 | 100 | 100 | 16 : 17 | 16 : 17 | 16 | 98 |
| | | | 1 : 0 | 1 : 0 | | |
| 6b+9 | 100 | 95 | 16 : 17 | 16 : 17 | 16 | — |
| | | | 1 : 0 | 1 : 0 | | |

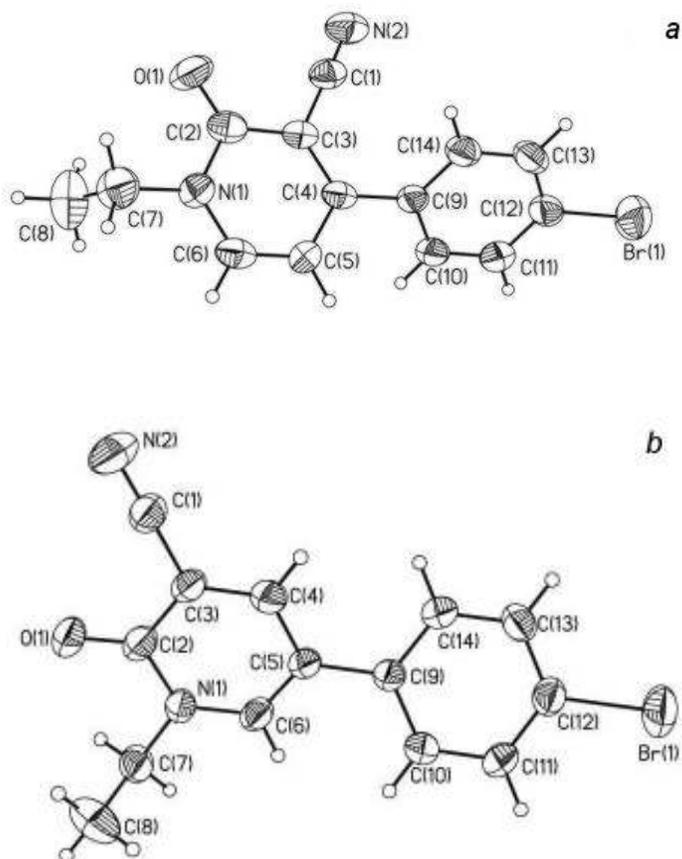
* По данным ГЖХ-МС.

** Соотношение не установлены из-за близости времени удерживания в данных ГЖХ-МС и наложения сигналов в ЯМР ¹H спектрах реакционных смесей.

Полученные результаты свидетельствуют о безусловном преимуществе микроволновых синтезов. При одном и том же времени в реакциях, протекающих в обычных термических условиях, наблюдаются неполная конверсия исходных 2(1H)-пиразинов **6a,b** и образование продуктов осмоления. Промотируемые микроволновым излучением реакции протекают с полной конверсией исходных соединений и образованием смеси региоизомерно замещенных 2(1H)-пиридонов **12–16**.

Структуры полученных 2(1H)-пиридонов **12** и **14–16** были установлены методом РСА. Данные РСА хорошо соответствуют данным спектров ЯМР ^1H , в которых для 4-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **12**, **14**, **16** $J_{5,6} = 7.0\text{--}7.2$, тогда как для 5-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов **13**, **15** $J_{4,6} = 2.6\text{--}2.7$ Гц.

Согласно данным РСА, исследованные соединения кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах (соединения **12**, **14** и **16** – в моноклинной сингонии, **15** – в орторомбической сингонии). Распределение длин связей и валентных углов довольно типично для такого рода соединений. Так, распределение длин связей в гетероцикле довольно чётко свидетельствует об образовании сопряжённой диеновой системы.



Геометрия молекулы соединений **14** (a) и **15** (b) в кристалле

Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структурных экспериментов

| Соединение | 12 | 14 | 15 | 16 |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Брутто-формула | $C_{14}H_{12}N_2O$ | $C_{14}H_{11}BrN_2O$ | $C_{14}H_{11}BrN_2O$ | $C_{16}H_{17}N_3O$ |
| <i>M</i> | 224.26 | 303.16 | 303.16 | 267.33 |
| T, К | 295(2) | 295(2) | 295(2) | 295(2) |
| Сингония | Моноклиная | Орторомбическая | Моноклиная | Моноклиная |
| Пр. гр. | $P2_1/n$ | $Pbca$ | $P2_1/n$ | $P2_1/c$ |
| Параметры элементарной ячейки | | | | |
| <i>a</i> , Å | 7.8184(8) | 13.0840(6) | 9.5290(4) | 13.9250(8) |
| <i>d</i> , Å | 13.1383(16) | 13.9098(13) | 11.3804(11) | 10.9721(6) |
| <i>c</i> , Å | 11.7049(14) | 14.3560(14) | 12.1323(14) | 9.4267(5) |
| β, град | 100.244(10) | 90 | 101.047(7) | 98.061(5) |
| <i>V</i> , Å ³ | 1183.2(2) | 2612.7(4) | 1291.3(2) | 1426.04(14) |
| <i>Z</i> | 4 | 8 | 4 | 4 |
| <i>d</i> _{расч.} , г/см ³ | 1.259 | 1.541 | 1.559 | 1.245 |
| μ, мм ⁻¹ | 0.081 | 3.135 | 3.172 | 0.080 |
| <i>F</i> (000) | 472 | 1216 | 608 | 568 |
| <i>T</i> _{min} | – | 0.403 | 0.439 | – |
| <i>T</i> _{max} | – | 0.546 | 0.729 | – |
| Углы сканирования, Θ, град | 3.07 < Θ < 28.28 | 3.11 < Θ < 28.28 | 2.82 < Θ < 28.28 | 2.87 < Θ < 28.28 |
| Отражений собрано | 5509 | 8893 | 10151 | 8779 |
| Независимых отражений | 2839 | 3070 | 3184 | 3495 |
| | (<i>R</i> _{int} = 0.0177) | (<i>R</i> _{int} = 0.0369) | (<i>R</i> _{int} = 0.0332) | (<i>R</i> _{int} = 0.0259) |
| Отражений с [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | 1511 | 1207 | 1586 | 1669 |
| Комплектность, %, для Θ 26.00° | 97.9 | 97.1 | 99.8 | 99.0 |
| <i>S</i> по <i>F</i> ² | 1.010 | 1.010 | 1.010 | 1.008 |
| <i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | 0.0354 | 0.0389 | 0.0303 | 0.0408 |
| <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] | 0.0733 | 0.0594 | 0.0505 | 0.0843 |
| <i>R</i> ₁ (все данные) | 0.0877 | 0.1233 | 0.0843 | 0.0967 |
| <i>wR</i> ₂ (все данные) | 0.0933 | 0.0627 | 0.0531 | 0.0903 |
| Δρ _{min} , е · Å ⁻³ | 0.127 | 0.555 | 0.440 | 0.193 |
| Δρ _{max} , е · Å ⁻³ | -0.123 | -0.655 | -0.379 | -0.168 |

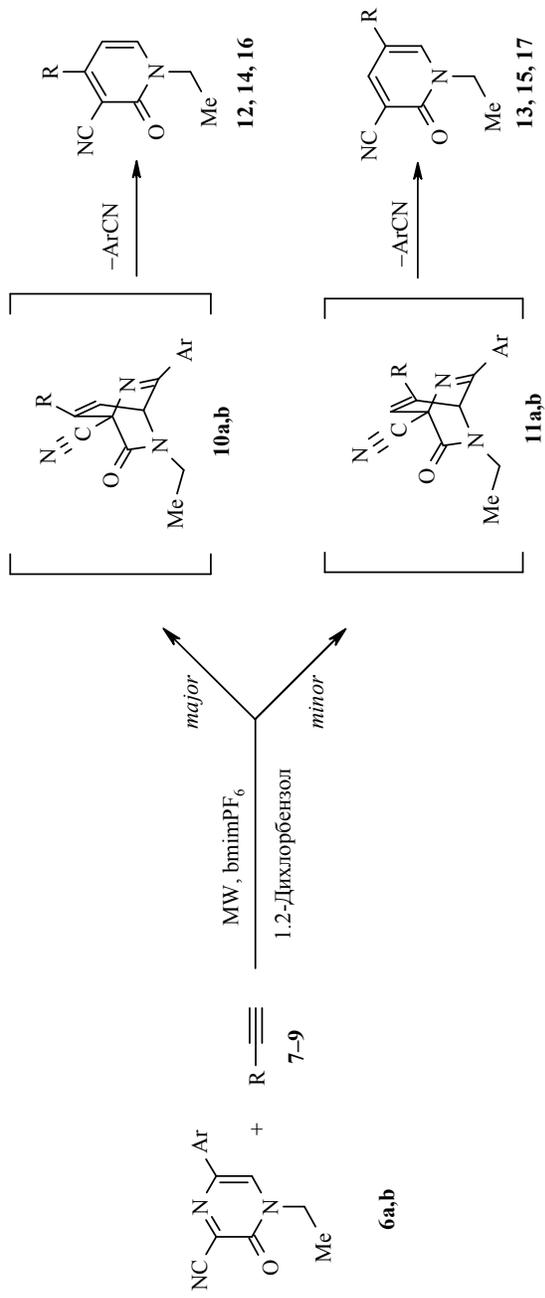
Длина связи C=O в исследованном ряду лежит в пределах 1.222–1.236, длина (условно) двойных связей колеблется от 1.343 до 1.383, (условно) одинарных связей – от 1.405 до 1.449 Å. Ароматический заместитель развёрнут относительно плоскости пиридинового цикла: соответствующие двугранные углы составляют 43.5(2)° (соединение **12**), 48.3(2)° (соединение **14**), 28.2(2)° (соединение **15**), 36.7(2)° (соединение **16**). Как видим, для соединений **12**, **14** и **16** угол поворота уменьшается по мере увеличения электронодонорных свойств ароматического заместителя, что, вероятно, обусловлено увеличением сопряжения π -систем циклов за счёт переноса электронов с π -донора на π -акцепторный пиридиновый цикл. В случае соединения **15** уменьшение угла поворота заместителя может быть объяснено снижением влияния стерического фактора группы CN.

Особенностью молекулярной упаковки исследованных соединений является образование укороченных контактов между атомом кислорода карбонила и протоном при C(6) пиридинового цикла: $d(O(1)\cdots H(6A)[-1/2+x, y, 1.5-z]) = 2.500$ (соединение **14**), $d(O(1)\cdots H(6A)[1.5-x, -1/2+y, 2.5-z]) = 2.431$ (соединение **15**), $d(O(1)\cdots H(6)[-x, 1/2+y, 1/2-z]) = 2.25(2)$ Å (соединение **16**). Значения контактов (особенно для соединения **16**) свидетельствуют о возможности возникновения специфических взаимодействий, по значению сопоставимых с межмолекулярной водородной связью. Несмотря на простоту геометрии и наличие мощной π -системы, ярко выраженные укороченные π -контакты отсутствуют.

В данной работе был проведён прогноз биологической активности для синтезированных 2(1H)-пиридонов **12–16** и их предшественников – 2(1H)-пиразинонов **6a, b** на основе структурной формулы вещества, реализованной в компьютерной программе PASS с использованием доступной интерактивной сервисии PASS INet (<http://www.ibmc.msk.ru/PASS>) [6–10]. Биологическая активность описана в PASS качественным образом ("активно"/"неактивно") в виде списка активностей с двумя вероятностями: P_a – "быть активным" и P_i – "быть неактивным", рассчитанными для каждой активности. Этот список упорядочен по убыванию разностей $P_a - P_i$ (табл. 3). Только активности с $P_a > P_i$ считаются возможными для анализируемого соединения.

Данные по прогнозированию свойств (гет)арилзамещенных пиразинонов и пиридонов (табл. 3) показывают, что они могут проявлять высокую биологическую активность широкого спектра. Это позволяет сделать заключение о целесообразности экспериментальной проверки биологической активности для соединений данного ряда с целью поиска новых перспективных физиологически активных веществ.

Таким образом, в работе предложен простой и эффективный способ получения 4-арил- и 5-арилзамещенных 2(1H)-пиридонов на основе промотируемых микроволновым излучением реакции 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразинонов с терминальными арилацетиленами. Проведено кристаллографическое исследование синтезированных 2(1H)-пиридонов, а также выполнен прогноз их потенциальной биологической активности.



6a Ar = Ph, **b** Ar = 3-тиенил;

7, 12, 13 R = Ph; **8, 14, 15** R = 4-BrC₆H₄; **9, 16, 17** R = 4-(Me₂N)C₆H₄

Рассчитанная потенциальная биологическая активность 2(1H)-пирозинов 6a,b и 2(1H)-пиридонов 12–16 (P_a > 70%)

| | | Соединения | | | | | P _a | P _i | Тип активности * |
|----|----|------------|----|----|----|----|--|---|--|
| 6a | 6b | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.871 (6a) 0.832 (12, 13) | 0.004 0.005 | Glutathione thiolesterase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.847 (6a) 0.790 (12, 13) | 0.003 0.004 | Ferredoxin-NAD ⁺ reductase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.847 (6a) 0.790 (12, 13) | 0.003 0.004 | Naphthalene 1,2-dioxygenase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.836 | 0.012 | Glutaminyl-peptide cyclotransferase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.826 (6a) 0.761 (12, 13) | 0.003 0.004 | Methanol dehydrogenase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.820 (6a) 0.753 (12, 13) | 0.004 0.007 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.814 (6a) 0.752 (12, 13) | 0.004 0.005 | Тryptophan amidase inhibitor |
| + | + | + | + | + | + | + | 0.805 (6a) 0.762 (6b) 0.872 (12, 13) 0.782 (14, 15) 0.759 (16) | 0.006 0.010 0.005 0.008 0.010 | Proteasome ATPase inhibitor |
| + | - | + | + | - | - | - | 0.794 (6a) 0.807 (12, 13) | 0.004 0.004 | Chenodeoxycholate hydrolyase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.794 | 0.004 | Arylalkyl acylamidase inhibitor |
| + | - | + | - | - | - | - | 0.785 (6a) 0.702 (12) | 0.010 0.018 | 2-Chlorobenzoate 1,2-dioxygenase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.775 | 0.004 | 4-Chlorophenylacetate 3,4-dioxygenase inhibitor |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|--|-------------------------|--|
| + | - | - | - | - | - | - | - | 0.005 | Amine dehydrogenase inhibitor |
| + | - | + | - | - | - | - | 0.772 (6a) 0.793 (12, 13) | 0.007 0.005 | Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.771 | 0.009 | 2-Hydroxyquinoline 8-monoxygenase inhibitor |
| + | + | + | - | - | - | - | 0.774 (6a) 0.775 (6b) 0.786 (12, 13) | 0.014 0.014 0.013 | Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.749 | 0.010 | Mitochondrial processing peptidase inhibitor |
| + | - | + | - | - | - | - | 0.745 (6a) 0.756 (12) | 0.006 0.006 | Allyl-alcohol dehydrogenase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.740 | 0.011 | Formaldehyde transketolase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.719 | 0.007 | Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.716 | 0.009 | Sulfite reductase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.705 | 0.005 | Nicotinate dehydrogenase inhibitor |
| + | - | - | - | - | - | - | 0.708 | 0.029 | Flavonoid 3'-monoxygenase inhibitor |
| - | - | + | - | - | - | - | 0.742 (12, 13) | 0.019 | Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor |
| - | - | + | - | - | - | - | 0.716 (12, 13) | 0.017 | Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor |
| - | - | + | - | - | - | - | 0.714 (12, 13) | 0.020 | UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor |
| - | - | + | - | - | - | - | 0.706 | 0.013 | G-Quadruplex telomerase inhibitor |
| - | - | + | - | - | - | - | 0.741 (12, 13) | 0.061 | CYP2C12 substrate |
| - | - | - | + | + | - | - | 0.754 (14, 15) | 0.012 | Prolyl aminopeptidase inhibitor |
| - | - | - | - | - | - | + | 0.796 | 0.004 | Magnesium protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase inhibitor |
| - | - | - | - | - | - | - | 0.711 | 0.004 | Camphor 1,2-monoxygenase inhibitor |

* Тип активности приведен в редакции PASS.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполняли на автоматическом анализаторе Perkin–Elmer PE-2400. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Voetius и не корректированы. Препаративную ВЭЖХ выполняли, используя полупрепаративный жидкостный хроматограф Agilent 1200 Series с диодно-матричным детектором, аналитическая длина волны 280 нм. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 PrepHT, 21.2 мм × 150 мм, размер частиц 5 мкм, температура колонки комнатная. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил–вода, 60 : 40 и 50 : 50, скорость потока подвижной фазы 20 мл/мин, режим элюирования – изократический.

ГХЖ-МС анализ всех образцов проводили, используя газовый хроматограф-масс-спектрометр Agilent GC 7890A MS 5975C Inert XL EI/CI с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором и с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS, 30 м × 0.25 мм, толщина плёнки 0.25 мкм. Масс-спектры регистрировали в условиях электронной ионизации (70 эВ) при сканировании по полному ионному току в интервале m/z 20–1000. Газоноситель – гелий, деление потока 1 : 50, расход через колонку 1.0 мл/мин; температура колонки: начальная 40 °С (выдержка 3 мин), программирование со скоростью 10 °С/мин до 290 °С (выдержка 20 мин), температура испарителя 250 °С, температура источника 230 °С, квадруполя 150 °С, переходной камеры 280 °С. Растворы образцов концентрацией 3–4 мг/мл готовили в ацетонитриле.

РСА проводили на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 с CCD детектором по стандартной процедуре ($\lambda\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Для анализа использовали обломки кристаллов жёлтого цвета размером 0.26×0.14×0.11 (соединение **12**), 0.32×0.19×0.07 (соединение **14**), 0.16×0.09×0.06 (соединение **15**), 0.25×0.20×0.15 мм (соединение **16**). Сбор и обработка данных проводили с использованием пакета программ CrysAlis [12]. Поправку на поглощение для образцов **12**, **16** не вводили, для образцов **14**, **15** поправку вводили аналитически по модели многогранного кристалла [12]. Структуры всех соединений расшифровали прямым методом по программе SHELXS-97 и уточняли с помощью программы SHELXL-97 [13] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Атомы водорода частично решали и уточняли независимо, частично включали в уточнение в модели наездника с зависимыми тепловыми параметрами. Данные РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных – www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif (номера депонентов CCDC 819354 – соединение **12**, CCDC 819355 – соединение **14**, CCDC 819356 – соединение **15**, CCDC 819357 – соединение **16**).

Все микроволновые эксперименты выполняли в одномодовой микроволновой системе SEM Discover с рабочей частотой 2.45 ГГц. Реакции проводили в реакционной пробирке ёмкостью 10 мл с герметичной тефлоновой пробкой.

Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля Lancaster 0.040–0.063 мм (230–400 меш), элюируя смесью этилацетат–гексан, 1 : 2.

Ход реакции и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, проявление в УФ свете.

Растворители сушили и чистили согласно методикам, взятым из литературных данных [11]. Исходные соединения **6a,b** получены по известной методике [5].

4-Арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы 12, 14, 16 и 5-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы 13, 15 (общая методика). А. Использование микроволнового излучения. Раствор 0.60 ммоль соответствующего 2(1H)-пиазинона **6a,b**, 0.72 ммоль арилацетилена и 15 мкл (0.15 ммоль) bmimPF_6 (гексафторфосфат 1-бутил-3-метилимидазолия) в 3 мл

1,2-дихлорбензола облучают 90 мин микроволновым излучением при 195 °С (250 Вт), растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток разделяют хроматографически на силикагеле или выделяют при помощи препаративной ВЭЖХ.

Б. Реакция в термических условиях. Раствор 0.60 ммоль соответствующего 2(1H)-пиразинона **6a,b** и 0.72 ммоль арилацетилена в 3 мл 1,2-дихлорбензола кипятят 90 мин. Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А.

При исследовании реакционных смесей остаток после отгонки растворителя анализируют ГЖХ-МС без дальнейшей обработки.

2-Оксо-4-фенил-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (12). Светло-жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 4.01–4.11 (2H, м, CH₂); 6.35 (1H, д, J = 7.0, H-6); 7.39–7.53 (3H, м, H Ph); 7.55 (1H, д, J = 7.0, H-5); 7.60–7.63 (2H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 224 [M]⁺ (100). ВЭЖХ: t_R 2.8–3.6 мин. ГЖХ: t_R 25.54 мин. Найдено, %: C 74.97; H 5.48; N 12.51. C₁₄H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 74.98; H 5.39; N 12.49.

2-Оксо-5-фенил-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (13). Жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.45 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 4.13 (2H, к, J = 7.2, NCH₂); 7.26–7.41 (3H, м, H Ph); 7.44–7.48 (2H, м, H Ph); 7.74 (1H, д, J = 2.7, H-6); 8.07 (1H, д, J = 2.7, H-4). Масс-спектр, (ЭИ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 224 [M]⁺ (100). ВЭЖХ: t_R 3.7–4.6 мин. ГЖХ: t_R 25.54 мин. Найдено, %: C 75.12; H 5.23; N 12.50. C₁₄H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 74.98; H 5.39; N 12.49.

4-(4-Бромфенил)-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (14).

Светло-жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 196–198 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 4.12 (2H, к, J = 7.2, CH₂); 6.31 (1H, д, J = 7.0, H-6); 7.49 (2H, д, J = 8.4, H-3',5'); 7.55 (1H, д, J = 7.0, H-5); 7.65 (2H, д, J = 8.4, H-2',6'). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 302 [M]⁺ (100) для ⁷⁹Br, 304 [M]⁺ (100) для ⁸¹Br. ВЭЖХ: t_R 2.8–3.6 мин. ГЖХ: t_R 28.13 мин. Найдено, %: C 55.69; H 3.75; N 9.11. C₁₄H₁₁BrN₂O. Вычислено, %: C 55.47; H 3.66; N 9.24.

5-(4-Бромфенил)-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (15).

Светло-жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.45 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 4.12 (2H, к, J = 7.2, CH₂); 7.25 (2H, д, J = 8.5, H-3',5'); 7.59 (2H, д, J = 8.5, H-2',6'); 7.72 (1H, д, J = 2.6, H-6); 8.02 (1H, д, J = 2.6, H-4). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 302 [M]⁺ (100) для ⁷⁹Br, 304 [M]⁺ (100) для ⁸¹Br. ВЭЖХ: t_R 3.8–4.8 мин. ГЖХ: t_R 28.32 мин. Найдено, %: C 55.59; H 3.37; N 9.18. C₁₄H₁₁BrN₂O. Вычислено, %: C 55.47; H 3.66; N 9.24.

4-(4-Диметиламинофенил)-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16). Ярко-жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 187–189 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.40 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 3.05 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.03 (2H, к, J = 7.2, CH₂CH₃); 6.35 (1H, д, J = 7.2, H-6); 6.76 (2H, д, д, J = 6.9, J = 2.2, H-3',5'); 7.42 (1H, д, J = 7.2, H-5); 7.62 (2H, д, J = 6.9, J = 2.2, H-2',6'). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 267 [M]⁺ (100). ВЭЖХ: t_R 2.0–2.5 мин. ГЖХ: t_R 30.79 мин. Найдено, %: C 71.81; H 6.48; N 15.53. C₁₆H₁₇N₃O. Вычислено, %: C 71.89; H 6.41; N 15.72.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программ УрО РАН 09-И-3-2004, 09-П-3-1015, 09-Т-3-1022, Госконтракта № 02.740.11.0260, а также грантов РФФИ 10-03-96078-р_урал_a и ВНИИ-65261.2010.3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Vekemans, C. Pollers-Wieërs, G. Hoornaert, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 919 (1983).
2. G. Hoornaert, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 583 (1994).
3. E. Van der Eycken, P. Appukkuttan, W. De Borggraeve, W. Dehaen, D. Dallinger, C. O. Карпе, *J. Org. Chem.*, **67**, 7904 (2002).
4. E. Van der Eycken, N. Kaval, *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, vol. 1, p. 267.
5. Е. В. Вербицкий, М. В. Березин, П. А. Слепухин, О. Н. Забелина, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 882 (2011).
6. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, Е. И. Караичева, Р. К. Казарян, А. П. Будунова, Е. М. Михайловский, А. В. Рудницких, Л. В. Гончаренко, Ю. В. Буров, *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **58**, № 2, 56 (1995).
7. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, in: *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, Bios Scientific Publishers, Oxford (UK), 1996, p. 47.
8. V. Poroikov, D. Filimonov, in: *Rational Approaches to Drug Design*, H.-D. Holtje, W. Sippl (Eds.), Prous Science Press, Barcelona, 2001, p. 403.
9. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **16**, 819 (2002).
10. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Рос. хим. журн.*, **50**, № 2, 66 (2006). <http://www.chem.msu.su/rus/jvho/2006-2/66.pdf>
11. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, Мир, Москва, 1999, 704 с. [L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991].
12. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr.*, **A51**, 887 (1995).
13. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22/Академическая, 20,
Екатеринбург 620041, Россия
e-mail: Verbitsky@ios.uran.ru

Поступило 03.03.2011