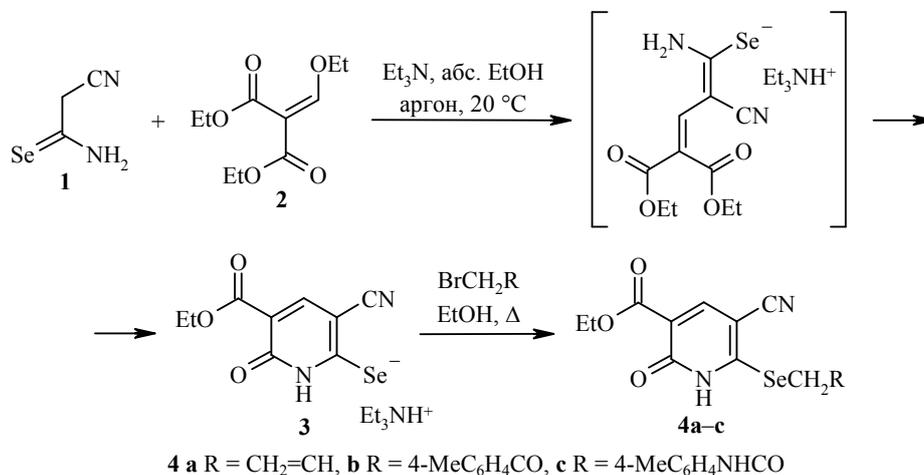


ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПРОСТОЙ СИНТЕЗ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ЭФИРОВ
1,2-ДИГИДРО-2-ОКСОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: пиридин-2-селенолат, цианоселеноацетамид, этоксиметилен-малоновый эфир, винильное замещение.

Известно, что селенсодержащие соединения обладают уникальным комплексом химических свойств и биологического действия и представляют большой практический интерес (см. недавние обзорные работы [1–4]). Селеноамиды зарекомендовали себя в качестве универсальных строительных блоков для получения широкого ряда N,Se-содержащих гетероциклов [5, 6]. Интерес к реакциям гетероциклизации с использованием цианоселеноацетамида (**1**) побудил нас исследовать его взаимодействие с этоксиметилен-малоновым эфиром **2**. Этоксиметиленовые соединения довольно широко применяются в гетероциклическом синтезе как трёхуглеродные 1,3-диэлектрофильные синтоны [7, 8], однако известны лишь единичные примеры их использования для получения селенсодержащих соединений [9–11]. Как было отмечено [9], в отличие от серосодержащих аналогов, получение Se-содержащих производных в аналитически чистом виде в реакциях такого типа может быть затруднительным.



Нами было установлено, что в мягких условиях цианоселеноацетамид (**1**) легко вступает в реакцию винильного замещения с эфиром **2** с образованием ранее неизвестного 6-оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1,6-дигидропиридин-2-селенолата триэтиламмония (**3**) с выходом 26%. Попытки оптимизировать методику и повысить выход селенолата **3** не увенчались успехом. Соединение **3** при непродолжительном нагревании в EtOH в присутствии алкилирующих агентов даёт продукты Se-алкилирования **4a–c**. Следует особо указать, что

1,2-дигидро-2-оксоникотинатный фрагмент, присутствующий в структуре соединений **3** и **4a–c**, является фармакофорным и обнаруживается во многих соединениях с гипогликемической, анальгетической, цитотоксичной, кардиотонической и другими видами активности. Ранее было показано, что прямые структурные аналоги синтезированных соединений являются ингибиторами убиквитин-С-концевой гидролазы L1 (UCH-L1) [12]. Необычная комбинация оксоникотинатного и селенсодержащего фрагментов создаёт предпосылки для обнаружения у соединений **3**, **4a–c** биологической активности с высокой вероятностью. В настоящее время ведутся работы по тестированию полученных соединений на биологических объектах.

ИК спектры записаны на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на приборе Carlo-Erba 1106. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор. Цианоселеноацетамид (**1**) получен известным способом [13]. Все синтезы проведены в атмосфере аргона.

6-Оксо-3-циано-5-этоксикарбонил-1,6-дигидропиридин-2-селенолат триэтил-аммония (3). К смеси 1.00 г (6.8 ммоль) цианоселеноацетамида (**1**) и 1.66 мл (6.8 ммоль) диэтилэтоксиметиленмалоната (**2**) в 10 мл абс. EtOH добавляют по каплям при перемешивании 1.42 мл (10.2 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивают при 20 °С в течение 30 мин, фильтруют через складчатый фильтр и оставляют в атмосфере аргона на 24 ч при комнатной температуре. Полученный продукт отфильтровывают, промывают холодным EtOH и ацетоном. Выход 0.66 г (26%). Жёлто-зелёный мелкокристаллический порошок. Т. пл. 156–158 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390 (N–H), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1720, 1680 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (9H, т, $^3J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 1.30 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.15 (6H, к, $^3J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.15 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.83 (1H, с, H-4); 8.82 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 48.19; H 6.29; N 11.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: C 48.39; H 6.23; N 11.29.

Получение соединений 4a–c (общая методика). Смесь 150 мг (0.40 ммоль) селенолата **3** и 0.40 ммоль соответствующего алкилгалогенида в 1 мл 70% EtOH кипятят до полного растворения исходных реагентов (в течение 2–3 мин), быстро фильтруют в токе аргона через бумажный фильтр и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и гексаном. Получают соединения **4a–c** в аналитически чистом виде.

Этиловый эфир 6-(аллилселено)-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4a). Выход 90 мг (72%). Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 118–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (N–H), 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1691, 1672 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.99 (2H, д, $^3J = 7.3$, SeCH_2); 4.28 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.04 (1H, д, $^3J = 9.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, *цис*); 5.31 (1H, д, $^3J = 16.7$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, *транс*); 5.93–6.04 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 8.26 (1H, с, H-4); 12.68 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 46.09; H 3.94; N 8.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: C 46.32; H 3.89; N 9.00.

Этиловый эфир 6-{[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]селено}-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4b). Выход 110 мг (68%). Жёлтый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 150–152 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3477 (N–H), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1695, 1680 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.42 (3H, с, ArCH_3); 4.29 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.97 (2H, уш. с, SeCH_2); 7.35 (2H, д, $^3J = 7.8$, H Ar); 7.94 (2H, д, $^3J = 7.8$, H Ar); 8.29 (1H, с, H-4); 12.72 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 53.46; H 4.03; N 6.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$. Вычислено, %: C 53.61; H 4.00; N 6.95.

Этиловый эфир 6-({2-[(4-метилфенил)амино]-2-оксоэтил}селено)-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4с). Выход 50 мг (30%). Светло-серый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 193–195 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3465, 3330 (N–H), 2220 (C≡N), 1720, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.29 (3H, с, ArCH_3); 4.11 (2H, уш. с, SeCH_2); 4.31 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.04 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar); 7.43 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar); 8.23 (1H, с, H-4), 9.93 (1H, уш. с, CONH); 12.72 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 51.46; H 4.12; N 9.92. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$. Вычислено, %: C 51.68; H 4.10; N 10.05.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Украины No.Ф47/032.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Muges, W. W. du Mont, H. Sies, *Chem. Rev.*, **101**, 2125 (2001).
2. C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, **104**, 6255 (2004).
3. *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health*, D. L. Hatfield, M. J. Berry, V. N. Gladyshev (Eds.), Springer, New York, 2012, 598 p.
4. J. Młochowski, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **183**, 931 (2008).
5. В. П. Литвинов, В. Д. Дяченко, *Успехи химии*, **66**, 1025 (1997).
6. M. Ninomiya, D. R. Garud, M. Koketsu, *Coord. Chem. Rev.*, **255**, 2968 (2011).
7. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, *Журн. орган. химии*, **39**, 807 (2003).
8. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, *Журн. орган. химии*, **42**, 167 (2006).
9. Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *XTC*, 831 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 766 (2001).]
10. А. М. Шестопапов, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. Ю. Мортиков, В. Н. Нестеров, *Журн. общ. химии*, **57**, 959 (1987).
11. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, Г. В. Клокол, В. Ю. Мортиков, А. С. Демерков, *Журн. орган. химии*, **24**, 854 (1988).
12. A. H. Mermerian, A. Case, R. L. Stein, G. D. Cuny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3729 (2007).
13. V. P. Litvinov, V. Yu. Mortikov, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *Synthesis*, 98 (1985).

К. А. Фролов*, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско

Лаборатория "ХимЭкс",
Восточноукраинский национальный
университет им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина
e-mail: ka.frolov@inbox.ru

Поступило 3.10.2012