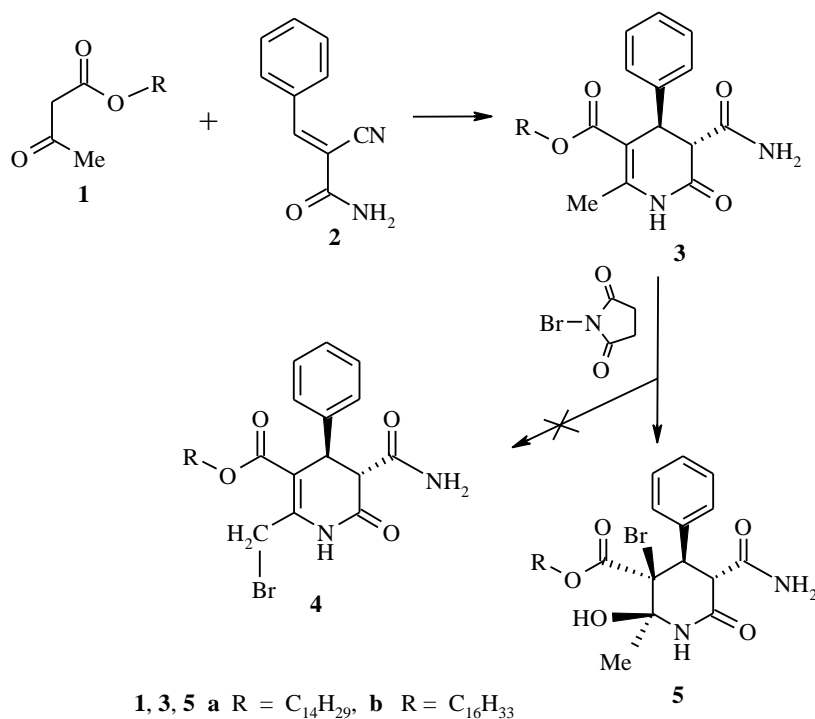


НЕОЖИДАННАЯ РЕАКЦИЯ БРОМИРОВАНИЯ  
3,4-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ N-БРОМСУКЦИНИМИДОМ

**Ключевые слова:** N-бромсукцинимид, дигидропиридин-2(1H)-оны, бромирование, трансфекция генов.

В ряду 1,4-дигидропиридинов производные пиридиния с длинными ал-кильными цепями являются потенциальными агентами трансфекции генов [1]. Для выяснения этих свойств в ряду производных дигидропиридин-2(1H)-онов конденсацией эфиров **1** с бензилиденцианацетамидом (**2**) впервые синтезированы 3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны **3** с липофильными заместителями в пиридиновом кольце.



При бромировании 5-тетрадецилоксикарбонил- и 5-гексадецилокси-карбонил-3,4-дигидропиридонов **3** N-бромсукцинимидом, в отличие от 5-метоксикарбонил-3,4-дигидропиридонов [2] и 5-незамещенных аналогов [3], вместо ожидаемых бромзамещенных **4** образуются не описанные в литературе липофильные тетрагидропиридоны **5**, содержащие атом брома и гидроксильную группу.

Очевидно, присутствие воды в реакционной среде ведет к образованию из N-БСИ бромноватистой кислоты (HOBr) и последующему ее присоединению к двойной связи. Реакция присоединительного гидроксигромирования в ряду 3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов **3** ранее не была известна, хотя изучалась у производных пиримидин-2(1H)-она и урацила [4]. В ряду дегидрированных аналогов – пиридин-2(1H)-онов – наблюдалось присоединительное метоксиброммирование связи C<sub>(5)</sub>=C<sub>(6)</sub> [5].

Интересно, что раньше N-БСИ успешно использовался для "аллильного" бромирования 2- и 6-метильных групп в родственных 1,4-дигидропиридинах, в том числе, и в протонных растворителях (спиртах) [1, 6]. Различие может быть обусловлено более выраженной стабилизацией сопряженной системы 3,5-дикарбонил-1,4-дигидропиридинов, чем 3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов типа **3**.

Для установления пространственной конфигурации полученных соединений использовали данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Согласно [7], соединения **3** с КССВ J<sub>34</sub> < 0.5 Гц существуют в *транс*-форме

с псевдоаксиально рас-положенными группами Ph и CONH<sub>2</sub>. В спектрах соединений **5** значения  $J_{34} = 11.4\text{--}11.6$  Гц указывают на *транс*-диэкваториальное расположение групп Ph и CONH<sub>2</sub>.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометрах Unity Inova 600 (600 МГц) и Varian Mercury-200 (200 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.055 м. д.).

**Тетрадециловый эфир (4R,5R)-5-карбамоил-2-метил-6-оксо-4-фенил-1,4,5,6-тетра-гидропиридин-3-карбоновой кислоты (3a)**. К раствору 0.5 г (1.68 ммоль) тетрадецилового эфира **1a** и 0.29 г (1.68 ммоль) амида **2** в 7 мл этанола прибавляют 1 мл пиперидина и смесь кипятят 2 ч. После охлаждения раствор оставляют на 72 ч при –30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают охлажденным этанолом. Выход 0.4 г (51%) соединения **3a**, т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.83 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.6, CH<sub>3</sub> эфира), 1.09–1.22 (22H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>); 1.39 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.28 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.23 (1H, с, H-5); 3.88 (1H, м, OCH); 3.92 (1H, м, OCH); 4.34 (1H, с, H-4); 7.14–7.30 (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + 5-CONH); 7.63 (1H, с, 5-CONH); 10.03 (1H, с, NH). Найдено, %: C 71.32; H 9.19; N 6.00. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 71.45; H 8.99; N 5.95.

**Гексадециловый эфир (4R,5R)-5-карбамоил-2-метил-6-оксо-4-фенил-1,4,5,6-тетра-гидропиридин-3-карбоновой кислоты (3b)** получают аналогично соединению **3a** из гексадецилового эфира **1b**. Выход 54%, т. пл. 175–176 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.6, CH<sub>3</sub> эфира), 1.03–1.22 (26H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>); 1.38 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.28 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.22 (1H, с, H-5); 3.85 (1H, м, OCH); 3.92 (1H, м, OCH); 4.33 (1H, с, H-4); 7.12 (1H, с, 5-CONH); 7.16–7.26 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.61 (1H, с, 5-CONH); 10.00 (1H, с, NH). Найдено, %: C 72.24; H 9.54; N 5.52. C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72.25; H 9.30; N 5.62.

**Тетрадециловый эфир (2S,3S,4R,5R)-3-бром-2-гидрокси-5-карбамоил-2-метил-6-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты (5a)**. К суспензии 0.5 г (1.06 ммоль) амида **3a** в 25 мл этанола прибавляют 0.21 г (1.17 ммоль) N-БСИ и 0.02 г пероксида бензоила и перемешивают при комнатной температуре. Через 15 мин раствор становится прозрачным, и через 1 ч появляется осадок. Перемешивание продолжают еще 6 ч. На другой день отфильтровывают осадок и промывают этанолом. Получают 0.3 г (50%) соединения **5a**, т. пл. 133–134 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.83 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 5.8, CH<sub>3</sub> эфира); 1.05–1.30 (22H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>); 1.37 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 1.58 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.71 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 11.6, H-5); 3.87 (2H, м, OCH<sub>2</sub>); 4.66 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 11.6, H-4); 6.53 (1H, с, OH); 6.80 (1H, с, 5-CONH); 7.17–7.29 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.39 (1H, с, 5-CONH); 7.43–7.53 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.57 (1H, с, NH). Найдено, %: C 59.05; H 7.64; N 4.88. C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 59.25; H 7.64; N 4.93.

**Гексадециловый эфир (2S,3S,4R,5R)-3-бром-2-гидрокси-5-карбамоил-2-метил-6-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты (5b)** получают аналогично соединению **5a** из тетрагидропиридина **3b** с выходом 52%, т. пл. 115–118 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.2, CH<sub>3</sub> эфира), 1.06–1.24 (26H, м, (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>); 1.37 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 1.56 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.68 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 11.4, H-5); 3.86 (2H, м, OCH<sub>2</sub>); 4.62 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 11.4, H-4); 6.52 (1H, с, OH); 6.78 (1H, с, 5-CONH); 7.15–7.23 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.37 (1H, с, 5-CONH); 7.41–7.48 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.55 (1H, с, NH). Найдено, %: C 61.26; H 8.30; N 4.50. C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 60.50; H 7.95; N 4.70.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. Nyvönen, A. Plotniece, I. Reine, B. Chekavichus, G. Duburs, A. Urtti, *Biochim. Biophys. Acta*, **1509**, 451 (2000).
2. З. А. Калме, Р. А. Жалубовскис, А. Шмидлерс, Я. Целминьш, Г. Я. Дубурс, *XTC*, 1006 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 862 (2004)].
3. N. Martin, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 103 (1996).
4. T. K. Bradshaw, D. W. Hutchison, *Chem. Soc. Revs.*, **6**, 43 (1977).
5. R. L. Shone, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2185 (1979).
6. И. П. Скрастиньш, В. В. Кастрон, Б. С. Чекавичус, А. Э. Саусиньш, Р. М. Золотоябко, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1230 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 989 (1991)].
7. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, З. А. Калме, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1504 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 1241 (1984)].

**З. Калме, А. Шмидлерс, Я. Целминьш, Э. Лиепиньш,**

**А. Краузе, Г. Дубурс**

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига, LV 1006  
e-mail: [kalme@osi.lv](mailto:kalme@osi.lv)

Поступило 21.03.2007