

З. А. Калме, Р. А. Жалубовскис, А. Шмидлерс, Я. Целминьш,
Г. Я. Дубурс

СИНТЕЗ 6-БРОММЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИН-2(1Н)-ОНОВ И ИХ РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛАМИ

Бромированием 6-метил-3,4-дигидропиридин-2(1Н)-онов получены 6-бромметилзамещенные производные пиридин-2(1Н)-онов, которые являются основой для синтеза тиено- и фуро[3,4-*b*]пиридин-2(1Н)-онов, а также для получения новых аминопроизводных в ряду пиридонов-2(1Н).

Ключевые слова: аминопроизводные пиридин-2(1Н)-онов, пиридин-2(1Н)-оны, тиено- и фуро[3,4-*b*]пиридин-2(1Н)-оны, бромирование.

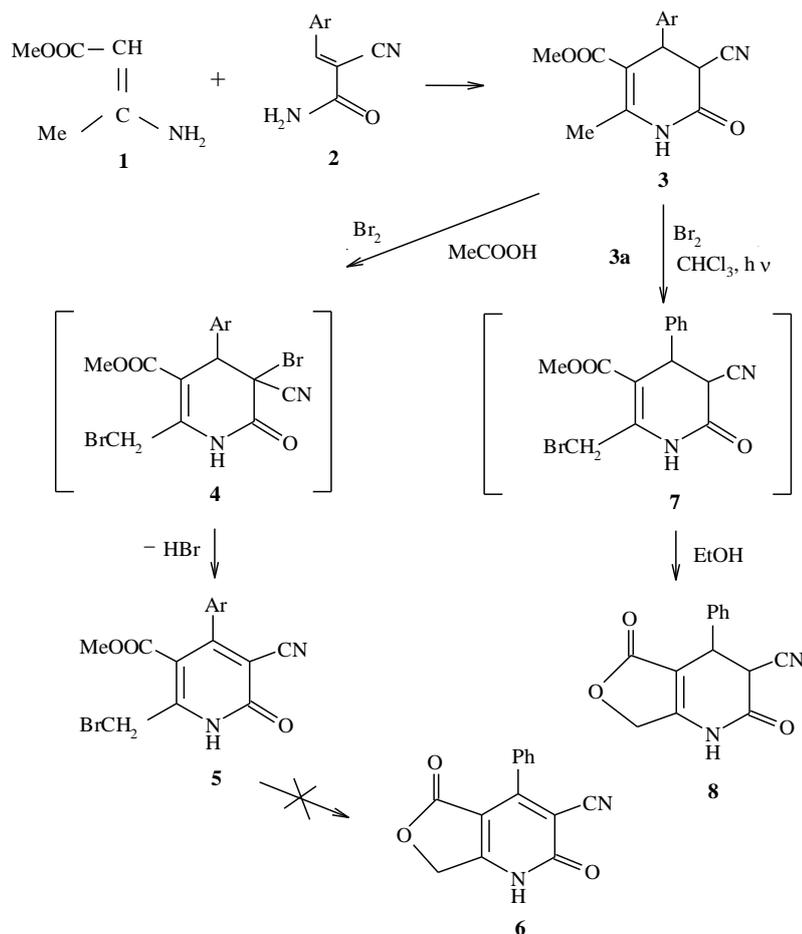
Производные пиридин-2(1Н)-онов представляют интерес как соединения, обладающие, в зависимости от структуры, значительной биологической активностью. Так, в этом ряду найдены и разработаны сердечно-сосудистые препараты (амринон, милринон) [1, 2], соединения, являющиеся ингибиторами ВИЧ [3, 4].

3,4-Дигидропиридин-2(1Н)-оны **3а–с** синтезированы конденсацией метилового эфира β -аминокротоновой кислоты **1** с бензилиденцианоацетамидами **2** в смеси этанол–уксусная кислота, 1:2. Судя по данным спектров ЯМР ^1H , пиридоны **3** являются смесью *цис*- и *транс*-изомеров. Согласно данным работы [5], сигналы с наибольшей КССВ ($J_{34} = 7$ Гц) соответствуют *цис*-изомеру, а с меньшей ($J_{34} = 3$ Гц) – *транс*-изомеру. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров составляет 1: 9.

С целью получения фуро- и тиено[3,4-*b*]пиридин-2(1Н)-онов осуществлено бромирование синтезированных пиридин-2(1Н)-онов **3**.

Использование в качестве бромирующего агента N-бромсукцинимид (специфичный реагент для бромирования групп CH_3 в аллильном положении) не дало ожидаемого результата. Бромпроизводные **5** получены взаимодействием пиридонов **3** с бромом в уксусной кислоте. Согласно данным [6], образование окисленной формы **5** происходит за счет отщепления молекулы HBr от предполагаемого промежуточного дибромсоединения **4**.

В менее полярном растворителе (CHCl_3) и при освещении лампой (500 Вт), очевидно, доминирует радикальный механизм и бромирование идет только по метильной группе. В отличие от 6-бромметилпиридин-2(1Н)-онов **5**, 6-бромметил-3,4-дигидропиридон-2(1Н)-он **7** трудно получить в чистом виде, поскольку при его кристаллизации происходит лактонизация с образованием 2,5-диоксо-4-фенил-1,2,3,4,5,7-гексагидрофуро[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрила (**8**). В свою очередь, в случае пиридин-2(1Н)-онов **5**, даже после длительного кипячения в этаноле лактонизация с образованием фуро[3,4-*b*]пиридин-2(1Н)-онов **6** не наблюдается.



2, 3, 5 a Ar = Ph, b Ar = *m*-NO₂C₆H₄, c Ar = *p*-NO₂C₆H₄

В ИК спектрах дигидропиридонов **3** полоса валентных колебаний нитрильной группы наблюдается при 2260–2275 см⁻¹, а в случае пиридонов **5** она сдвинута в сторону меньших частот на 25–35 см⁻¹, что свидетельствует о наличии более сопряженной системы.

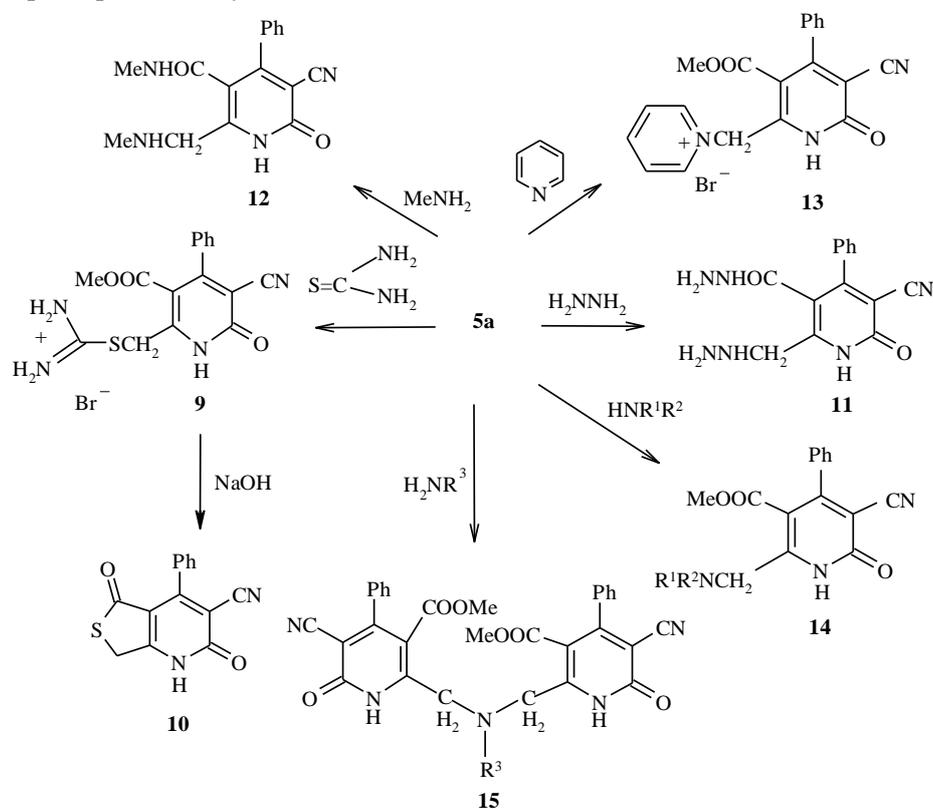
В спектрах ЯМР ¹H дигидропроизводных **3** проявляются дублетные сигналы протонов Н-3 и Н-4, которые исчезают в спектрах пиридонов **5**. При взаимодействии дигидропиридонов **3a** с тиомочевинной первоначально образуется соль тиоурония **9**, которая в сильнощелочной среде циклизуется в 2,5-диоксо-4-фенил-1,2,5,7-тетрагидротиено[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил (**10**).

В спектрах ЯМР ¹H тиолактона **10** исчезают сигналы 5-метоксикарбонильной и аминных групп, присутствующие в спектре бромида **9**. Поскольку электроотрицательность атома серы меньше, чем кислорода, то в ИК спектрах тиолактонов колебания карбонильной группы сдвинуты от 1731 (для лактона **8**) до 1670 см⁻¹.

При использовании в качестве нуклеофильного агента гидразингидрата происходит не только замещение атома брома на гидразин, но гидразингидрат реагирует также с 5-метоксикарбонильной группой с образованием 6-гидразинометил-5-карбазоил-4-фенил-3-циано-2(1H)-пиридин-3-карбонитрил (**11**).

В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы метиленовых протонов при 4.10 м. д., отсутствуют сигналы протонов групп ОМе и имеется уширенный синглет при 6.10 м. д., который соответствует 6 протонам ($2\text{H}_2\text{N-NH}$).

Результат взаимодействия бромметильных производных **5** зависит от характера используемого амина.



14 a $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$; **b** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; **c** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$;
d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{COOEt}$; **15 a** $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$; **b** $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3\text{Me}$

При реакции пиридин-2(1H)-она **5a** с пиперидином, 2-фенилэтиламином, анилином и гидрохлоридом этилового эфира глицина получены аминопроизводные **14**. Для аминов **14a-d** в спектрах ЯМР ^1H сохраняются сигналы протонов группы $6-\text{CH}_2$ при 3.55–4.37 м. д.

При использовании водного раствора метиламина в мягких условиях (комнатная температура) кроме замены брома на метиламиногруппу происходит также амидирование сложноэфирной группы в положении 5 с образованием N-метил-2-метиламинометил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды (**12**).

В свою очередь, применение в качестве нуклеофилов этилового эфира γ -аминомасляной кислоты и *n*-бутиламина приводит к образованию димеров **15**, в которых одна молекула амина связана с двумя молекулами пиридоны. Интегральные интенсивности сигналов протонов заместителей пиридонового цикла в димерах **15** в спектрах ЯМР ^1H удвоены по сравнению с сигналами протонов остатка амина (R^3).

Характеристики соединений 3, 5, 8–15

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С	Выход, %																																																																																																																																																																																																																																										
		C	H	N	Br	S																																																																																																																																																																																																																																												
3a	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>66.72</u>	<u>5.03</u>	<u>10.29</u>			174–176	57																																																																																																																																																																																																																																										
		66.65	5.22	10.36					3b	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>57.35</u>	<u>3.95</u>	<u>13.28</u>			187–189	60	57.14	4.16	13.33			3c	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>57.37</u>	<u>4.01</u>	<u>13.39</u>			190–193	52	57.14	4.16	13.33			5a	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>51.40</u>	<u>2.90</u>	<u>7.80</u>	<u>23.20</u>		182–184	42	51.89	3.19	8.07	23.02		5b	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>45.69</u>	<u>2.32</u>	<u>10.47</u>	<u>20.92</u>		168–170	43	45.94	2.57	10.71	20.37		5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45	45.94	2.57	10.71	20.37		8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42
3b	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>57.35</u>	<u>3.95</u>	<u>13.28</u>			187–189	60																																																																																																																																																																																																																																										
		57.14	4.16	13.33					3c	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>57.37</u>	<u>4.01</u>	<u>13.39</u>			190–193	52	57.14	4.16	13.33			5a	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>51.40</u>	<u>2.90</u>	<u>7.80</u>	<u>23.20</u>		182–184	42	51.89	3.19	8.07	23.02		5b	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>45.69</u>	<u>2.32</u>	<u>10.47</u>	<u>20.92</u>		168–170	43	45.94	2.57	10.71	20.37		5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45	45.94	2.57	10.71	20.37		8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56												
3c	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>57.37</u>	<u>4.01</u>	<u>13.39</u>			190–193	52																																																																																																																																																																																																																																										
		57.14	4.16	13.33					5a	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>51.40</u>	<u>2.90</u>	<u>7.80</u>	<u>23.20</u>		182–184	42	51.89	3.19	8.07	23.02		5b	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>45.69</u>	<u>2.32</u>	<u>10.47</u>	<u>20.92</u>		168–170	43	45.94	2.57	10.71	20.37		5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45	45.94	2.57	10.71	20.37		8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																										
5a	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>51.40</u>	<u>2.90</u>	<u>7.80</u>	<u>23.20</u>		182–184	42																																																																																																																																																																																																																																										
		51.89	3.19	8.07	23.02				5b	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>45.69</u>	<u>2.32</u>	<u>10.47</u>	<u>20.92</u>		168–170	43	45.94	2.57	10.71	20.37		5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45	45.94	2.57	10.71	20.37		8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																								
5b	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>45.69</u>	<u>2.32</u>	<u>10.47</u>	<u>20.92</u>		168–170	43																																																																																																																																																																																																																																										
		45.94	2.57	10.71	20.37				5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45	45.94	2.57	10.71	20.37		8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																						
5c	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₅	<u>46.01</u>	<u>2.22</u>	<u>10.55</u>	<u>19.74</u>		170–172	45																																																																																																																																																																																																																																										
		45.94	2.57	10.71	20.37				8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52	66.14	3.96	11.02			9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																				
8	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>65.60</u>	<u>4.05</u>	<u>10.73</u>			222–224	52																																																																																																																																																																																																																																										
		66.14	3.96	11.02					9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85	45.40	3.57	13.24		7.57	10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																		
9	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ S	<u>45.05</u>	<u>3.53</u>	<u>13.16</u>		<u>7.54</u>	172–174	85																																																																																																																																																																																																																																										
		45.40	3.57	13.24		7.57			10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40	60.64	3.27	10.10		11.56	11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																
10	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂ S × × ½H ₂ O	<u>60.74</u>	<u>2.96</u>	<u>10.33</u>		<u>11.79</u>	152–154	40																																																																																																																																																																																																																																										
		60.64	3.27	10.10		11.56			11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71	56.17	4.72	28.12			12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																														
11	C ₁₄ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>56.37</u>	<u>4.73</u>	<u>28.11</u>			180–182	71																																																																																																																																																																																																																																										
		56.17	4.72	28.12					12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78	64.85	5.24	18.91			13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																												
12	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.67</u>	<u>5.33</u>	<u>18.88</u>			275–277	78																																																																																																																																																																																																																																										
		64.85	5.24	18.91					13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65	56.35	3.78	9.86			14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																										
13	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>56.45</u>	<u>3.85</u>	<u>9.68</u>			182–184	65																																																																																																																																																																																																																																										
		56.35	3.78	9.86					14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57	65.05	6.27	11.37			14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																								
14a	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ × × H ₂ O	<u>64.85</u>	<u>6.29</u>	<u>11.28</u>			88–90	57																																																																																																																																																																																																																																										
		65.05	6.27	11.37					14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34	71.30	5.46	10.84			14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																						
14b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>70.92</u>	<u>5.09</u>	<u>10.55</u>			193–195	34																																																																																																																																																																																																																																										
		71.30	5.46	10.84					14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81	70.18	4.77	11.69			14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																																				
14c	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>70.13</u>	<u>4.76</u>	<u>11.67</u>			188–190	81																																																																																																																																																																																																																																										
		70.18	4.77	11.69					14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17	61.78	5.18	11.38			15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																																																		
14d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>61.10</u>	<u>4.93</u>	<u>10.97</u>			238–240	17																																																																																																																																																																																																																																										
		61.78	5.18	11.38					15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12	65.15	5.01	10.55			15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																																																																
15a	C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₈	<u>64.15</u>	<u>4.95</u>	<u>10.49</u>			214–216	12																																																																																																																																																																																																																																										
		65.15	5.01	10.55					15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42	67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																																																																														
15b	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₆	<u>67.47</u>	<u>5.00</u>	<u>11.47</u>			205–208	42																																																																																																																																																																																																																																										
		67.42	5.16	11.56																																																																																																																																																																																																																																														

Известно, что кватернизированные производные пиридина являются потенциальными агентами трансфекции генов [7].

Нами на примере пиридина показана возможность синтеза кватернизированных производных в ряду пиридонов. Взаимодействием пиридона **3a** с пиридином получен бромид пиридиния **13**. Из спектров ЯМР ¹H видно, что по сравнению с бромом катион пиридиния сдвигает сигнал метиленовых протонов в более слабые поля от 4.50 до 6.10 м. д.

Спектральные характеристики соединений 3, 5, 8–15

Со- еди- не- ние	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц)*
	C=O	$\text{N} \equiv \text{C}$	NH	
1	2	3	4	5
3a	1640, 1710	2260	3170, 3280	2.40 (0.3H, с, 6- CH_3 , <i>цис</i>); 2.45 (2.7H, с, 6- CH_3 , <i>транс</i>); 3.35 (3H, с, OCH_3); 4.45 (0.1H, д, $J = 7$, 3-Н, <i>цис</i>); 4.22 (0.9H, д, $J = 3.2$, 3-Н, <i>транс</i>); 4.95 (0.1H, д, $J = 7.4$, 4-Н, <i>цис</i>); 4.58 (0.9H, д, $J = 3.2$, 4-Н, <i>транс</i>); 7.26 (5H, м, C_6H_5); 10.48 (0.1H, с, NH, <i>цис</i>); 10.80 (0.9H, с, NH, <i>транс</i>)
3b	1645, 1715	2270	3180, 3280	2.35 (0.3H, с, 6- CH_3 , <i>цис</i>); 2.37 (2.7H, с, 6- CH_3 , <i>транс</i>); 3.53 (0.3H, с, OCH_3 , <i>цис</i>); 3.55 (2.7H, с, OCH_3 , <i>транс</i>); 4.28 (0.9H, д, $J = 4$, 3-Н, <i>транс</i>); 4.60 (0.1H, д, $J = 7.4$, 3-Н, <i>цис</i>); 4.72 (0.9H, д, $J = 4.0$, 4-Н, <i>транс</i>); 4.95 (0.1H, д, $J = 7.4$, 4-Н, <i>цис</i>); 7.40 (2H, д, C_6H_4); 8.10 (2H, д, C_6H_4); 10.50 (0.1H, с, NH, <i>цис</i>); 10.82 (0.9H, с, NH, <i>транс</i>)
3c	1645, 1715	2275	3185, 3270	2.32 (0.3H, с, 6- CH_3 , <i>цис</i>); 2.34 (2.7H, с, 6- CH_3 , <i>транс</i>); 3.44 (3H, с, OCH_3); 4.24 (0.9H, д, $J = 3.0$, 3-Н, <i>транс</i>); 4.48 (0.1H, д, $J = 7.0$, 3-Н, <i>цис</i>); 4.55 (0.9H, д, $J = 3.0$, 4-Н, <i>транс</i>); 4.85 (0.1H, д, $J = 7.0$, 4-Н, <i>цис</i>); 7.33 (2H, м, C_6H_4); 8.33 (2H, м, C_6H_4); 10.44 (0.9H, с, NH, <i>цис</i>); 10.77 (0.1H, с, NH, <i>транс</i>)
5a	1650, 1750	2240	3160, 3220	3.38 (3H, с, OCH_3); 4.6 (2H, с, CH_2); 7.38 (5H, м, C_6H_5); 13.10 (1H, уш. с, NH)
5b	1650, 1735	2240	3160, 3310	3.44 (3H, с, OCH_3); 4.25 (2H, с, CH_2); 7.97 (4H, м, C_6H_4); 13.42 (1H, уш. с, NH)
5c	1658, 1735	2240	3160, 3310	3.45 (3H, с, OCH_3); 4.60 (2H, с, CH_2); 7.68 (2H, д, $J = 8$, C_6H_2); 8.32 (2H, д, $J = 8$, C_6H_2); 13.49 (1H, уш. с, NH)
8	1678, 1731	2245	3180, 3220, 3280	4.3 (1H, д, $J = 8$, CH); 5.1 (1H, д, $J = 8$, CH); 4.95 (2H, с, CH_2); 7.35 (5H, с, C_6H_5); 11.37 (1H, с, NH)
9	1652, 1713	2222	3240, 3330	3.35 (3H, с, OCH_3); 4.44 (2H, с, CH_2); 7.19–7.63 (5H, м, C_6H_5); 9.29 (4H, уш. с, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$)
10	1655, 1670	2230	3140	4.5 (2H, с, CH_2); 7.23–7.60 (5H, м, C_6H_5); 11.7 (1H, уш. с, NH)
11	1647, 1693	2210	3215, 3310	4.10 (2H, с, CH_2); 5.60–6.70 (6H, уш. с, 2NH–NH ₂); 7.35 (5H, с, C_6H_5)
12	1660, 1672	2218	3160	2.35 (3H, с, CH_2NHCH_3); 2.82 (3H, с, CONHCH_3); 4.02 (2H, с, CH_2); 7.35 (5H, с, C_6H_5)
13	1670, 1728	2210	3360	3.45 (3H, с, CH_3); 6.12 (2H, с, CH_2); 7.3–7.7 (5H, м, C_6H_5); 8.17–9.25 (5H, м, пиридиния)

1	2	3	4	5
14a	1645, 1693	2218	3260, 3370	1.40 (6H, уш. с, $(-\text{CH}_2-)_3$); 2.38 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$); 3.37 (3H, с, OCH_3); 3.55 (2H, с, CH_2); 7.20–7.58 (5H, м, C_6H_5)
14b	1640, 1730	2230	3100, 3330	2.73–3.40 (4H, м, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.44 (4H, с, CH_3+NH); 4.10 (2H, с, CH_2); 7.15–7.73 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
14c	1650, 1730	2220	3170, 3320, 3380	3.37 (4H, с, CH_3+NH амина); 4.37 (2H, с, CH_2); 6.47–7.60 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
14d	1650, 1720, 1745	2230	3150, 3210	1.26 (3H, м, CH_2-CH_3); 3.40 (4H, с, CH_3+NH амина); 3.60 (2H, с, CH_2-CO); 4.22 (2H, кв, CH_2-CH_3); 4.3 (2H, с, CH_2); 7.40 (5H, с, C_6H_5)
15a	1645, 1735	2230	3140, 3210	1.26 (3H, м, CH_2-CH_3); 2.00 (2H, м, $3-\text{CH}_2$); 2.28 (4H, м, 2CH_2); 2.84 (2H, м, CH_2); 3.45 (6H, с, 2OCH_3); 3.96 (4H, с, CH_2); 4.06 (2H, кв, CH_2-CH_3); 7.36 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
15b	1685, 1730, 1745	2230	3150, 3260	0.78 (3H, т, CH_2-CH_3); 1.32 (4H, м, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.4 (2H, т, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3.45 (6H, с, 2OCH_3); 3.75 (4H, с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.25–7.62 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 12.85 (2H, уш. с, 2NH)

* Спектры ЯМР ^1H соединений **14a** и **15a** снимали в CDCl_3 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе Perkin–Elmer 580B в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе WH 90/DC (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol в системе ацетон–гексан, 1:1.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

Метиловый эфир 2-метил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (3a). Растворяют 1.15 г (10 ммоль) метилового эфира β -аминокротонной кислоты **1** и 1.72 г (10 ммоль) бензилидендиацетамида **2** в 20 мл смеси уксусная кислота–этанол, 1:2, полученный раствор кипятят 3 ч и далее выдерживают 24 ч при 5–8 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и кристаллизуют из этанола. Получают 1.6 г соединения **3a**.

Соединения 3b,c получают аналогично.

Метиловый эфир 2-бромметил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (5a). Суспендируют 5 г (18.5 ммоль) дигидропиридона **3a** в 20 мл уксусной кислоты. К полученной суспензии при интенсивном перемешивании по каплям в течение 50 мин прибавляют 2 мл (37 ммоль) брома в 10 мл уксусной кислоты. Полученный прозрачный раствор оставляют на 24 ч при 20 °С и затем при интенсивном перемешивании выливают в 800 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают большим количеством воды и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.7 г соединения **5a**.

Соединения 5b,c получают аналогично.

Метиловый эфир 2-бромметил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (7) и 2,5-диоксо-4-фенил-1,2,3,4,5,7-гексагидрофуор[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил (8). Суспендируют 1.35 г (5 ммоль) соединения **3a** в 12 мл сухого

хлороформа и при кипячении и освещении лампой (500 Вт) по каплям прибавляют раствор 0.88 г (5.5 ммоль) брома в 3 мл сухого хлороформа. После прибавления всего количества брома, перемешивание и освещение продолжают еще 10 мин. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл воды и отфильтровывают 0.73 г неочищенного соединения **7**. После кристаллизации соединения **7** из этанола получают 0.66 г фуropyридона **8**.

Бромид S-[(3-метоксикарбонил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-ил)-метил]гиоурония (9). Суспендируют 0.5 г (1.44 ммоль) соединения **5a** в 7 мл ацетонитрила и добавляют 0.11 г (1.44 ммоль) тиомочевины. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают ацетонитрилом (2 × 5 мл). Получают 0.52 г соединения **9**.

2,5-Диоксо-4-фенил-1,2,5,7-тетрагидротieno[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил (10). К раствору 0.15 г (3.7 ммоль) NaOH в 20 мл воды прибавляют 0.4 г (0.93 ммоль) соединения **9**, перемешивают 24 ч, подкисляют соляной кислотой до pH ~4–5 и продолжают перемешивание еще 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.1 г соединения **10**.

2-Гидразинометил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбогидразид (11). К суспензии 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a** в 7 мл этанола добавляют 2 мл 55% гидразингидрата, кипятят 40 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.3 г соединения **11**.

N-Метил-2-метиламинометил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (12). К суспензии 0.3 г (0.86 ммоль) пиридона **5a** в 10 мл этанола добавляют 1.0 мл (8.6 ммоль) 30% водного раствора метиламина. Полученный прозрачный раствор перемешивают при комнатной температуре и через 10 мин образуется осадок, который на другой день отфильтровывают и промывают 10 мл этанола. Получают 0.2 г соединения **12**.

Бромид 1-[(3-метоксикарбонил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-ил)-метил]пиридиния (13). При нагревании растворяют 0.94 г (2.71 ммоль) пиридона **5a** в 75 мл ацетона и добавляют 0.24 г (2.71 ммоль) пиридина. Полученный раствор перемешивают 2 ч при ~20 °С, растворитель упаривают в вакууме. Остаток растворяют в метаноле и оставляют на 24 ч при ~20 °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 0.75 г бромида пиридиния **13**.

Метилловый эфир 6-оксо-2-пиперидинометил-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (14a). К раствору 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a** в 8 мл ДМФА прибавляют 1.5 мл (15.3 ммоль) пиперидина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 80 °С, охлаждают и выливают в 15 мл воды. Через 1 сут осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–эфир, 1:3. Получают 0.3 г соединения **14a**.

Метилловый эфир 6-оксо-4-фенил-2-[(2-фенилэтил)аминометил]-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (14b). К раствору 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a** в 20 мл метанола прибавляют 0.35 г (2.88 ммоль) 2-фенилэтиламина. Полученный раствор кипятят 10 мин, охлаждают и выливают в 50 мл воды. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–эфир, 1:1. Получают 0.19 г соединения **14b**.

Метилловый эфир 2-анилинометил-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (14c). Раствор 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a** и 0.27 г (2.88 ммоль) анилина в 5 мл ДМФА перемешивают 2 ч при ~20 °С, выливают в 50 мл подкисленной соляной кислотой воды (pH 4–5). Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Получают 0.42 г соединения **14c**.

Метилловый эфир 6-оксо-4-фенил-5-циано-2-[(этоксикарбонилметил)аминометил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (14d). Раствор 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a** и 0.41 г (2.94 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина в 5 мл ДМФА перемешивают 1 ч 30 мин при ~20 °С, выливают в 50 мл воды. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–эфир, 1:1. Получают 0.09 г соединения **14d**.

Диметилловый эфир 1,1',6,6'-тетрагидро-6,6'-диоксо-4,4'-дифенил-5,5'-дициано-2,2'-[(3-этоксикарбонилпропил)иминодиметилен]бис(пиридин-3-карбоновой кислоты) (15a). Раствор 0.5 г (1.44 ммоль) пиридона **5a**, 0.48 г (2.86 ммоль) гидрохлорида этилового эфира γ -аминомасляной кислоты и 0.4 мл (2.86 ммоль) триэтиламина в 5 мл метанола перемешивают 6 ч при ~20 °С и оставляют на 1 сут, реакционную смесь выливают в 50 мл подкисленной воды (pH ~2). Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанол–хлороформ, 10:1. Получают 0.09 г соединения **15a**.

Диметилловый эфир 1,1',6,6'-тетрагидро-6,6'-диоксо-4,4'-дифенил-5,5'-дициано-2,2'-(бутиламинодиметилен)бис(пиридин-3-карбоновой кислоты) (**15b**). Смесь 0.55 г (1.58 ммоль) пиридона **5a** и 0.31 мл (3.14 ммоль) *n*-бутиламина в 35 мл этанола кипятят 2 ч, охлаждают и выливают в 150 мл подкисленной (pH ~4–5) воды. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Получают 0.4 г соединения **15b**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Wetzel, N. Havel, *Trends Pharmacol. Sci.*, **91**, 166 (1988).
2. C. Q. Earl, J. Linden, J. Weglicki, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8**, 864 (1986).
3. R. Garg, S. P. Gupta, *J. Enzyme Inhib.*, **12**, 1 (1997).
4. V. Dolle, E. Fan, C. H. Nguug, A. M. Aubertin, *J. Med. Chem.*, **28**, 4679 (1995).
5. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, З. А. Калме, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1504 (1984).
6. З. А. Бомика, Ю. Э. Пелчер, А. А. Краузе, Ю. Ш. Гольдберг, Г. Я. Дубур, *XTC*, 783 (1981).
7. Z. Nyvonen, A. Plotniece, I. Reine, B. Chekavichus, G. Duburs, A. Urtti, *Biochim. Biophys. Acta*, **1509**, 451 (2000).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV 1006
e-mail: kalme@osi.lv

Поступило в редакцию 01.03.2004