

УДК 547.46.052.2

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-6-ОКСО-5-ЦИАНО-1,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ В РЕАКЦИИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ С МАЛОНОНИТРИЛОМ И ЦИАНОАЦЕТАМИДОМ

© 2021 г. М. А. Марьясов*, Н. П. Ромашов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин, М. П. Осипова

Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия

*e-mail: marsikprovisor@mail.ru

Поступило в Редакцию 2 апреля 2021 г.

После доработки 2 апреля 2021 г.

Принято к печати 10 апреля 2021 г.

Взаимодействием метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с малононитрилом и цианоацетамидом получены метил 4-арил-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилаты и 4-арил-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновые кислоты соответственно.

Ключевые слова: пирид-2-он-3-карбонитрилы, малононитрил, цианоацетамид, ацилпировиноградные кислоты, пиридин-2-карбоновые кислоты

DOI: 10.31857/S0044460X2105019X

Производные пирид-2-он-3-карбонитрила являются перспективными соединениями для разработки новых лекарственных препаратов. В настоящее время получены представители данного класса с различной биологической активностью.

Большую группу составляют ингибиторы фосфодиэстеразы, обладающие положительным инотропным, сосудорасширяющим эффектом и применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее известными из них являются Милринон [1], Олпринон [2, 3], Сатеринон [4], а также их аналоги [5–8] (схема 1).

Имеются экспериментальные данные о том, что пирид-2-он-3-карбонитрилы являются регуляторами апоптоза клеток [9] – процесса программируемой клеточной гибели – и могут применяться в химиотерапии онкологических заболеваний. Антипролиферативная активность в данном случае

связана с ингибированием ряда белков и ферментов – протеинкиназы Pim-1 [10], фарнезилтрансферазы [11], Р-гликопротеина [12]. В данном ряду применяются также аналоги алкалоида клещевины – рицина, обладающие противоопухолевым действием [13, 14].

Некоторые пирид-2-он-3-карбонитрилы обладают противовирусным [15], противосудорожным [16] действием, а также являются XLR-модуляторами и применяются для коррекции липидного обмена [17, 18].

С целью оптимизации методов синтеза соединений такого типа нами была изучена реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот **1** с малононитрилом и цианоацетамидом (схема 2). Реакция протекает в мягких условиях (этанол, 40°C) в присутствии триэтиламина и приводит к образованию соответствующих 4-арил-6-оксо-1,6-диги-

Схема 1.

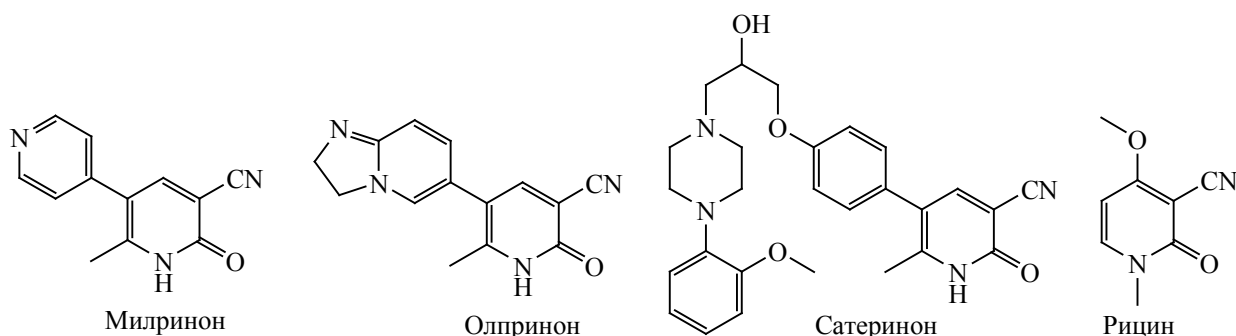
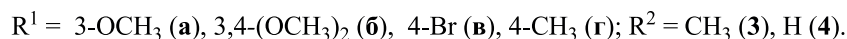
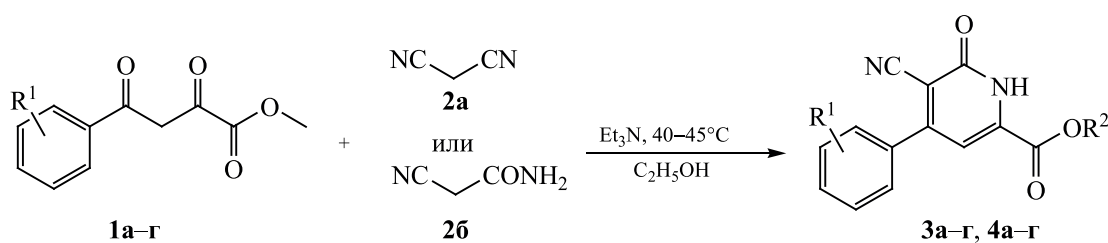


Схема 2.



дропиридин-2-карбоновых кислот **4а–г** и их метиловых эфиров **3а–г** с выходами 52–75%.

Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот **1а–г** с цианоацетамидом **2б** протекает гидролиз сложноэфирной группы с образованием соответствующих кислот **4а–г**.

Строение соединений **3, 4** установлено методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектрах полученных соединений присутствуют полосы поглощения связей N–H (3358–3453 cm^{-1}), O–H (3295–3322 cm^{-1}), C=O (1714–1742 cm^{-1}), C=C (1533–1666 cm^{-1}), сопряженных CN-групп (2216–2229 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов NH регистрируются при 6.74–6.93 м. д. Сигналы групп COOCH_3 в спектрах соединений **3а–г** и групп COOH в спектрах соединений **4а–г** наблюдаются в области 3.95–3.96 и 13.01–13.22 м. д. соответственно. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3** и **4** характеризуются наличием сигналов атомов углерода цианогрупп в области 113.4–114.9 м. д. и сигналами групп C=O в области 150.7–163.5 м. д.

Таким образом, нами разработан препаративный метод получения 6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновых кислот и их метиловых эфиров на основе производных ацилпировиноградных кислот.

Общая методика получения соединений **3, 4**. К раствору 1 ммоль соответствующего метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в 2 мл этанола (при необходимости нагретого до 40°C для растворения) при постоянном перемешивании добавляли раствор 1.1 ммоль малонитрила (цианоацетамида) в 3 мл этанола и 1–2 капли триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при температуре 40–45°C в течение 3–5 ч, затем охлаждали до 5–10°C и выдерживали 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом, при необходимости перекристаллизовывали из спирта.

Метил-4-(3-метоксифенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (3а). Выход 52%, т. пл. 155–157°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3453 ш (NH), 2226 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1736 ш (C=O), 1619, 1597, 1578 ср (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.58 д (1H, CH, J_{HH} 8.1 Гц), 7.50 с (1H, CH), 7.48 д (1H, CH, J_{HH} 2.4 Гц), 7.46 с (1H, CH), 7.20 д. д (1H, CH, J_{HH} 8.1, 2.4 Гц), 6.85 с (1H, NH), 3.96 с (3H, OCH_3), 3.84 с (3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 163.3

(C⁴), 159.9 (C^{3'}), 158.5 (COO), 150.8 (C⁶O), 131.1 (C^{1'}), 130.7 (C^{5'}), 119.7 (C^{6'}, C²), 113.4 (CN), 111.4 (C⁵, C^{4'}), 101.3 (C³), 99.0 (C^{2'}), 55.6 (OCH₃), 53.9 (OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284(100) [M]⁺. Найдено, %: C 63.55; H 4.42; N 9.61. C₁₅H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 63.38; H 4.26; N 9.85.

Метил-4-(3,4-диметоксифенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (3б). Выход 58%, т. пл. 207–209°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 ш (NH), 2229 с (C≡N), 1742, 1717 с (C=O), 1644, 1603, 1576 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.37 с (1H, CH), 7.33 с (1H, CH), 7.24 с (1H, CH), 7.11 с (1H, CH), 6.76 с (1H, NH), 3.96 с (3H, OCH₃), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.76 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 162.7 (C⁴), 158.9 (COO), 153.3 (C⁶O), 150.8 (C^{3'}), 148.9 (C^{4'}), 122.2 (C^{1'}), 121.4 (C²), 120.3 (C^{6'}), 113.8 (CN), 111.8 (C⁵), 110.6 (C³), 109.6 (C^{2'}), 109.1 (C^{5'}), 56.0 [(OCH₃)₂], 52.7 (OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 61.45; H 4.74; N 8.60. C₁₆H₁₄N₂O₅. Вычислено, %: C 61.14; H 4.49; N 8.91.

Метил-4-(4-бромфенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (3в). Выход 75%, т. пл. 223–225°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3428 ш (NH), 2224 с (C≡N), 1716 ш (C=O), 1648, 1603, 1559 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.94 д (2H, CH, J_{HH} 8.9 Гц), 7.77 д (2H, CH, J_{HH} 8.9 Гц), 7.51 с (1H, CH), 6.93 с (1H, NH), 3.96 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 164.4 (C⁴), 158.4 (COO), 150.7 (C⁶O), 135.1 (C^{1'}), 132.6 (C^{3'}, C^{5'}), 128.6 (C^{2'}, C^{6'}), 126.9 (C^{4'}), 118.2 (C²), 113.4 (CN), 112.7 (C⁵), 101.4 (C³), 54.0 (OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 50.26; H 2.48; N 8.32. C₁₄H₉BrN₂O₃. Вычислено, %: C 50.48; H 2.72; N 8.41.

Метил-6-оксо-4-(*n*-толил)-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилат (3г). Выход 67%, т. пл. 210–212°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3431 ш (NH), 2226 с (C≡N), 1736 ш (C=O), 1651, 1609, 1533 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.92 д (2H, CH, J_{HH} 8.1 Гц), 7.44 с (1H, CH), 7.39 д (2H, CH, J_{HH} 8.1 Гц), 6.90 с (1H, NH), 3.95 с (3H, OCH₃), 2.39 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 162.2 (C⁴), 158.7 (COO), 150.9 (C⁶O), 136.5 (C^{4'}), 130.2 (C^{2'}, C^{6'}), 128.5 (C^{1'}), 126.8 (C^{3'}, C^{5'}), 118.3 (C²), 115.6 (C⁵), 113.6 (CN), 100.5 (C³), 53.2 (OCH₃), 21.3 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 67.34; H 4.82; N 10.31. C₁₅H₁₂N₂O₃.

Вычислено, %: C 67.16; H 4.51; N 10.44.

4-(3-Метоксифенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота (4а). Выход 63%, т. пл. 214–216°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3401 ш (NH), 3322 ш (OH), 2220 с (C≡N), 1726, ш (C=O), 1656, 1647, 1600, ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 13.16 (1H, OH), 7.46 д (1H, CH, J_{HH} 2.4 Гц), 7.44 с (1H, CH), 7.42 с (1H, CH), 7.42 с (1H, CH), 7.42 д (1H, CH, J_{HH} 8.9 Гц), 7.13 д. д (1H, CH, J_{HH} 8.9, 2.4 Гц), 6.82 (1H, NH), 3.83 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 163.3 (C⁴), 162.9 (COO), 162.3 (C⁶O), 159.6 (C^{3'}), 130.3 (C^{1'}, C^{5'}), 120.0 (C^{6'}, C²), 117.8 (C³, C⁵), 114.7 (CN), 112.6 (C^{2'}), 112.5 (C^{4'}), 55.5 (OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 62.47; H 3.96; N 10.05. C₁₄H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: C 62.22; H 3.73; N 10.37.

4-(3,4-Диметоксифенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота (4б). Выход 61%, т. пл. 220–222°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3389 ш (NH), 3314 ш (OH), 2223 с (C≡N), 1736, 1714 ш (C=O), 1660, 1600, 1571, ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 13.02 (1H, OH), 7.51 с (1H, CH), 7.48 с (1H, CH), 7.10 д (1H, CH, J_{HH} 4.8 Гц), 7.08 д (1H, CH, J_{HH} 4.8 Гц), 6.76 (1H, NH), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 166.7 (C⁴), 163.5 (COO), 161.9 (C⁶O), 148.9 (C^{3'}), 146.6 (C^{4'}), 127.2 (C^{1'}), 123.3 (C^{6'}), 121.3 (C²), 114.9 (CN), 111.8 (C⁵), 111.4 (C^{3'}), 110.6 (C^{2'}), 110.0 (C^{5'}), 55.8 [(OCH₃)₂]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 60.22; H 4.38; N 9.01. C₁₅H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: C 60.00; H 4.03; N 9.33.

4-(4-Бромфенил)-6-оксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота (4в). Выход 68%, т. пл. 248–250°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3412 ш (NH), 3295 ш (OH), 2226 с (C≡N), 1720 ш (C=O), 1663, 1638, 1603, ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 13.22 (1H, OH), 7.83 д (2H, CH, J_{HH} 8.9 Гц), 7.72 д (2H, CH, J_{HH} 8.9 Гц), 7.22 с (1H, CH), 6.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 163.2 (C⁴), 163.0 (COO), 162.8 (C⁶O), 132.6 (C^{4'}), 132.1 (C^{3'}, C^{5'}), 130.3 (C^{1'}), 129.7 (C^{2'}, C^{6'}), 129.1 (C²), 125.3 (C³), 114.6 (CN, C⁵). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 49.12; H 2.44; N 8.45. C₁₃H₇BrN₂O₃. Вычислено, %: C 48.93; H 2.21; N 8.78.

6-Оксо-4-(*n*-толил)-5-циано-1,6-дигидропиридин-2-карбоновая кислота (4г). Выход 70%, т. пл. 217–219°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410 ш (NH), 3304 с (OH), 2216 с (C≡N), 1720 ш (C=O), 1666, 1644, 1603, ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 13.01 (1H, OH), 7.74 д (2H, CH, J_{HH} 8.1 Гц), 7.32 д (2H, CH, J_{HH} 8.1 Гц), 7.04 с (1H, CH), 6.81 с (1H, NH), 2.36 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ_{C} , м. д.: 162.9 (C⁴), 162.3 (COO), 153.7 (C⁶O), 146.9 (C^{4'}), 141.8 (C^{1'}), 129.7 (C^{2'}, C^{6'}), 129.5 (C²), 127.6 (C^{3'}, C^{5'}), 114.7 (CN), 104.7 (C³, C⁵), 21.0 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 66.50; H 4.12; N 10.86. C₁₄H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: C 66.14; H 3.96; N 11.02.

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil (элюент – этилацетат, проявление в УФ свете, парами иода или термическим разложением). Температуры плавления определены на приборе Optimelt MPA100. ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Bruker Ultraflex MALDI-TOF. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе varioMicrocube.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koster G., Bekema H.J., Wetterslev J., Gluud C., Keus F., van der Horst I.C.C. // *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42. N 9. P. 1322. doi 10.1007/s00134-016-4449-6
- Yukiiri M., Ueda N., Aoyama K. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. Vol. 37. N 4. P. 375. doi 10.1159/000072563
- Adachi H., Kamata S., Kodama K., Nagakura T. // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 396. N 1. P. 43. doi 10.1016/s0014-2999(00)00190-4
- Kieback A.G., Baumann G. // *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006. Vol. 17. N 4. P. 374. doi 10.1111/j.1527-3466.1999.tb00026.x
- Pietrangelo T., Giampietro L., De Filippis B., La Rovere R., Fulle S., Amoroso R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. N 11. P. 4928. doi 10.1016/j.ejmech.2010.08.001
- Dorigo P., Gaion R. M., Belluco P., Fraccarollo D., Maragno I., Bombieri G., Benetollo F., Mosti L., Orsini F. // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. N 17. P. 2475. doi 10.1021/jm00069a005
- De Candia M., Fossa P., Cellamare S., Mosti L., Carotti A., Altomare C. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005. Vol. 26. N 1. P. 78. doi 10.1016/j.ejps.2005.05.001
- Bekhit A.A., Baraka A.M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. Vol. 40. N. 12. P. 1405. doi 10.1016/j.ejmech.2005.06.005
- Li X., Liang X., Song T., Su P., Zhang Z. // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22. N 21. P. 5738. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.047
- Drygin D., Haddach M., Pierre F., Ryckman D.M. // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. N 19. P. 8199. doi 10.1021/jm3009234
- Hasvold L.A., Wang W., Gwaltney S.L., Rockway T.W., Nelson L.T.J., Mantei R.A., Fakhoury S.A., Sullivan G.M., Li Q., Lin N.-H., Wang L., Zhang H., Cohen J., Gu W.-Z., Marsh K., Bauch J., Rosenberg S., Sham H.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13. N 22. P. 4001. doi 10.1016/j.bmcl.2003.08.058
- Krawczyk S., Otto M., Otto A., Coburger C., Krug M., Seifert M., Tell V., Molnár J., Hilgeroth A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. N 21. P. 6309. doi 10.1016/j.bmc.2011.09.005
- El-Naggar M.H., Abdel Bar F.M., Choudhary H., Javadi M., Shimizu K., Kunnumakkara A.B., Badria F.A. // *Nat. Prod. Res.* 2019. P. 1. doi 10.1080/14786419.2019.1663513
- Pham N.K.T., Tran T.T.L., Duong T.H., Trung N.T., Phan D.C.T., Mai D.T., Nguyen V.K., Huynh B.L.C., Nguyen T.A.T., Tran T.D., Tran T.N.M., Nguyen T.P. // *Nat. Prod. Res.* 2020. P. 1. doi 10.1080/14786419.2020.1839456
- Rashad A.E., Shamroukh A.H., El-Hashash M.A., El-Faragy A.F., Yousif N.M., Salama M.A., Mostafa A., El-Shahata M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2012. Vol. 49. N. 5. P. 1130. doi 10.1002/jhet.966
- Ulloora S., Shabaraya R., Aamir S., Adhikari A.V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. N 5. P. 1502. doi 10.1016/j.bmcl.2012.12.035
- Kick E., Martin R., Xie Y., Flatt B., Schweiger E., Wang T.-L., Busch B., Nyman M., Gu X.-H., Yan G., Wagner B., Nanao M., Nguyen L., Stout T., Plonowski A., Schulman I., Ostrowski J., Kirchgessner T., Wexler R., Mohan R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. N 2. P. 372. doi 10.1016/j.bmcl.2014.11.029
- Bayne C.D., Johnson A.T., Lu S.-P., Mohan R., Griffith R.C. Pat. WO 2003/59884 A1 (2003).

Synthesis of 4-Aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic Acids and Their Methyl Esters By Reacting Methyl Acylpyruvates with Malononitrile and Cyanoacetamide

M. A. Maryasov*, N. P. Romashov, V. V. Davydova, O. E. Nasakin, and M. P. Osipova

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: marsikprovisor@mail.ru*

Received April 2, 2021; revised April 2, 2021; accepted April 10, 2021

A series of new methyl 4-aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylates and 4-aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine -2-carboxylic acids were synthesized by reacting methyl esters of acylpyruvic acids with malononitrile and cyanoacetamide, respectively.

Keywords: pyrid-2-one-3-carbonitriles, malononitrile, cyanoacetamide, acylpyruvic acids, pyridine-2-carboxylic acids