

*Академику Я. Страдыню
в связи с юбилеем посвящается*

**М. Петрова^{1*}, Р. Мухамадеев¹, А. Чесноков¹,
Б. Виганте¹, Б. Чекавичус¹, А. Плотницец¹,
Г. Дубурс¹, Э. Лиениньш¹**

СПЕКТРАЛЬНОЕ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТИ МЕТИЛЕНОВЫХ ПРОТОНОВ В ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

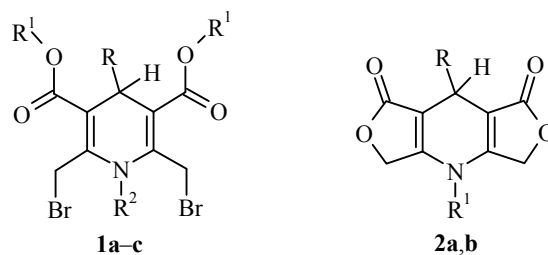
Изучены структурные особенности производных 1,4-дигидропиридина, влияющие на неэквивалентность диастереотопных метиленовых протонов заместителей в положениях 2 и 6. Совместное влияние магнитно-анизотропных групп и внутримолекулярных водородных связей вызывает значительное различие химических сдвигов метиленовых протонов АВ-системы. Необычная обратимая температурная эволюция сигналов этих протонов в моноциклических производных 1,4-дигидропиридина связана с двумя одновременными конформационными процессами. Установлено, что энергетически наиболее выгодными являются те конформации, в которых имеется внутримолекулярная водородная связь типа $\text{CH}\cdots\text{O}$.

Ключевые слова: 1,4-дигидропиридины, водородная связь, квантово-химические расчёты, неэквивалентность метиленовых протонов, спектроскопия ЯМР ^1H .

1,4-Дигидропиридины (ДГП) являются физиологически активными соединениями [1, 2], поэтому детальное исследование их пространственного и электронного строения весьма актуально. В последние годы появился ряд работ, в которых описано модифицирование 2,6-метильных групп 1,4-дигидропиридинов введением различных заместителей с целью получения соединений, выступающих в качестве невиральных систем для транспортировки генного материала (ДНК, РНК) [3–7]. При наличии заместителя в положении 4 протоны групп CH_2X в положениях 2 и 6 дигидропиридинового цикла диастереотопны и представлены в спектрах ЯМР ^1H системой АВ. Мерой неэквивалентности этих протонов служит разность их химических сдвигов ($\Delta\delta_{\text{AB}} = \delta_{\text{B}} - \delta_{\text{A}}$), которая может зависеть от таких факторов как конформационные особенности 1,4-дигидропиридинового цикла, анизотропное влияние и заторможенное вращение заместителей, а также влияние среды.

В нашей предыдущей работе было показано, что одним из факторов, усиливающих разность химических сдвигов АВ-протонов, является внутримолекулярная водородная связь (ВМВС) типа $\text{CH}\cdots\text{O}$, стабилизирующая наиболее энергетически выгодные конформации [7]. Возможность существования ВМВС подобного типа отмечена также в работах [8–11].

Цель настоящей работы – исследование структурных особенностей 1,4-дигидропиридинов **1** и **2**, влияющих на значение неэквивалентности диастереотопных метиленовых протонов групп CH_2X в положениях 2 и 6 дигидропиридинового цикла.



Т а б л и ц а 1

Разность химических сдвигов ($\Delta\delta_{AB}$, м. д.) метиленовых протонов в спектрах ЯМР ^1H соединений 1 и 2, записанных в различных растворителях при 25 °С

Соединение	R	R ¹	R ²	Растворитель			
				CDCl ₃	DMCO-d ₆	CD ₃ OD	ТГФ-d ₄
1a	Ph	Et	H	0.28	0.11	0.09	0.21
1b	Ph	Et	Me	0.14	0.31	0.15	0.31
1c	2-CHF ₂ OC ₆ H ₄	<i>n</i> -PrO(CH ₂) ₂	H	0.29	0.14	0.15	0.26
2a	Ph	H	–	–	0.07	–	–
2b	2-CHF ₂ OC ₆ H ₄	H	–	–	0.04	–	–

Следует отметить, что соединения **1a–c** характеризуются необычной температурной зависимостью сигналов этих протонов (рис. 1). Обратимая эволюция сигналов АВ-квартета при изменении температуры раствора не позволяет говорить об обычном обменном процессе, так как в данных соединениях отсутствует обменное уширение резонансных сигналов, предшествующее их коалесценции, кроме того, при этом меняются и значения химических сдвигов АВ-протонов.

При этом в дилактонах **2**, системах с уплощённым циклом дигидропиридина, в которых возможно лишь вращение заместителя у атома С-4, экспериментально наблюдаемая разность химических сдвигов метиленовых протонов не превышает 0.04–0.07 м. д. и практически не меняется с изменением температуры (рис. 2).

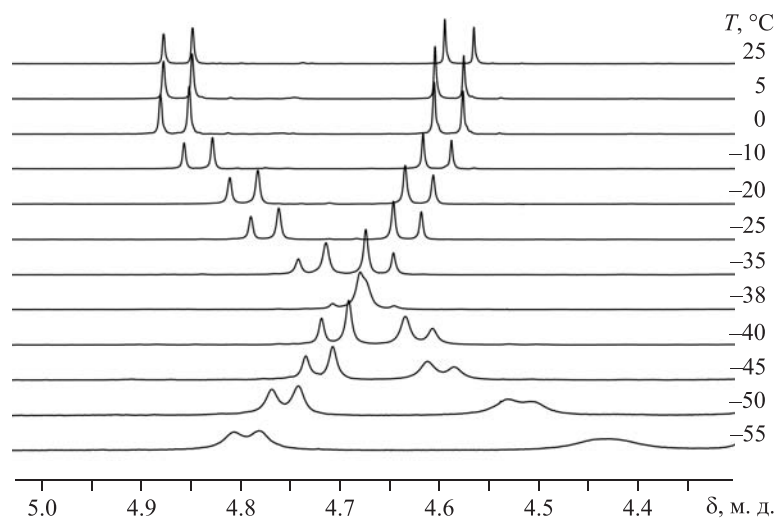


Рис. 1. Температурная зависимость сигналов C_{2,6}-CH₂ в спектрах ЯМР ^1H соединения **1c** в CDCl₃

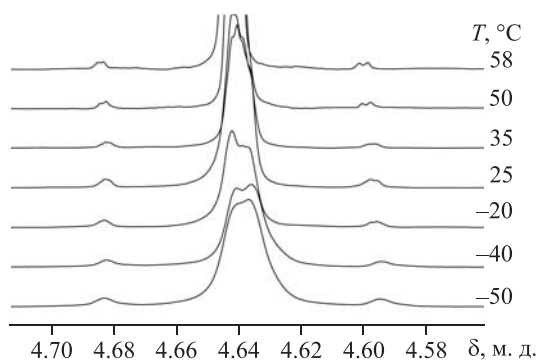


Рис. 2. Температурная зависимость сигналов $C_{2,6}\text{-CH}_2$ в спектрах ЯМР ^1H соединения **2b** в CDCl_3

По данным рентгеноструктурных исследований, 1,4-дигидропиридиновое кольцо имеет конформацию "уплощённая ванна" с 4-арильным заместителем в псевдоаксиальном положении, ортогональным по отношению к плоскости ДГП цикла [12–14]. Значение энтальпии активации для перехода "ванна – плоское состояние", по данным спектроскопии ЯМР ^1H , в зависимости от заместителей, находится в интервале 3–10 ккал/моль [15]. Присутствие электроноакцепторных заместителей в положениях C-3,5, а также алкильных групп в положении N-1 дигидропиридинового кольца несколько увеличивает энтальпию активации перехода "ванна–ванна", тем не менее данные соединения обладают очень подвижным ДГП циклом с быстрым изменением конформаций, которое практически невозможно заморозить даже при низких температурах.

Следовательно, конформационные изменения в самом ДГП цикле не могут являться основной причиной неэквивалентности метиленовых протонов, а необычные температурные изменения в спектрах соединений **1** обусловлены только конформационными процессами с участием заместителей, то есть заторможенным вращением вокруг связей $C(2,6)\text{-CH}_2$ и $C(3,5)\text{-COOR}^1$.

Одним из способов определения возможных устойчивых конформеров в молекулах с несколькими степенями свободы является расчёт поверхности потенциальной энергии (ППЭ). В случае соединений **1** проводилось сканирование по углам внутреннего вращения вокруг связей $C(3)\text{-COOR}^1$ и $C(2)\text{-CH}_2$ с шагом 10° при оптимизации всей остальной части молекулы. Расчёты ППЭ были выполнены методом теории функционала плотности (DFT) для структур, моделирующих соединения **1a,b** (для ускорения расчётов атомы брома были заменены на атомы хлора). Полученные в результате этих расчётов трёхмерные ППЭ и их сечения приведены на рис. 3, за точку отсчёта принята полная энергия оптимальной конформации. Наиболее стабильные конформации, соответствующие минимумам на ППЭ, показаны на рис. 4, 5.

В соединении **1a** с незамещённым атомом азота при вращении вокруг связи $C(2)\text{-CH}_2$ на ППЭ определены лишь два широких размытых минимума (рис. 3), обусловленных оптимальными усреднёнными конформациями **A** и **B** (рис. 4). В этих конформациях взаимная ориентация атомов хлора заместителей при C-2,6 – *цис-цис*, и они практически копланарны циклу 1,4-ДГП. На ППЭ соединения **1b**, где присутствует N-метильная группа, имеются четыре энергетических минимума, соответствующие наиболее стабильным конформациям (рис. 5).

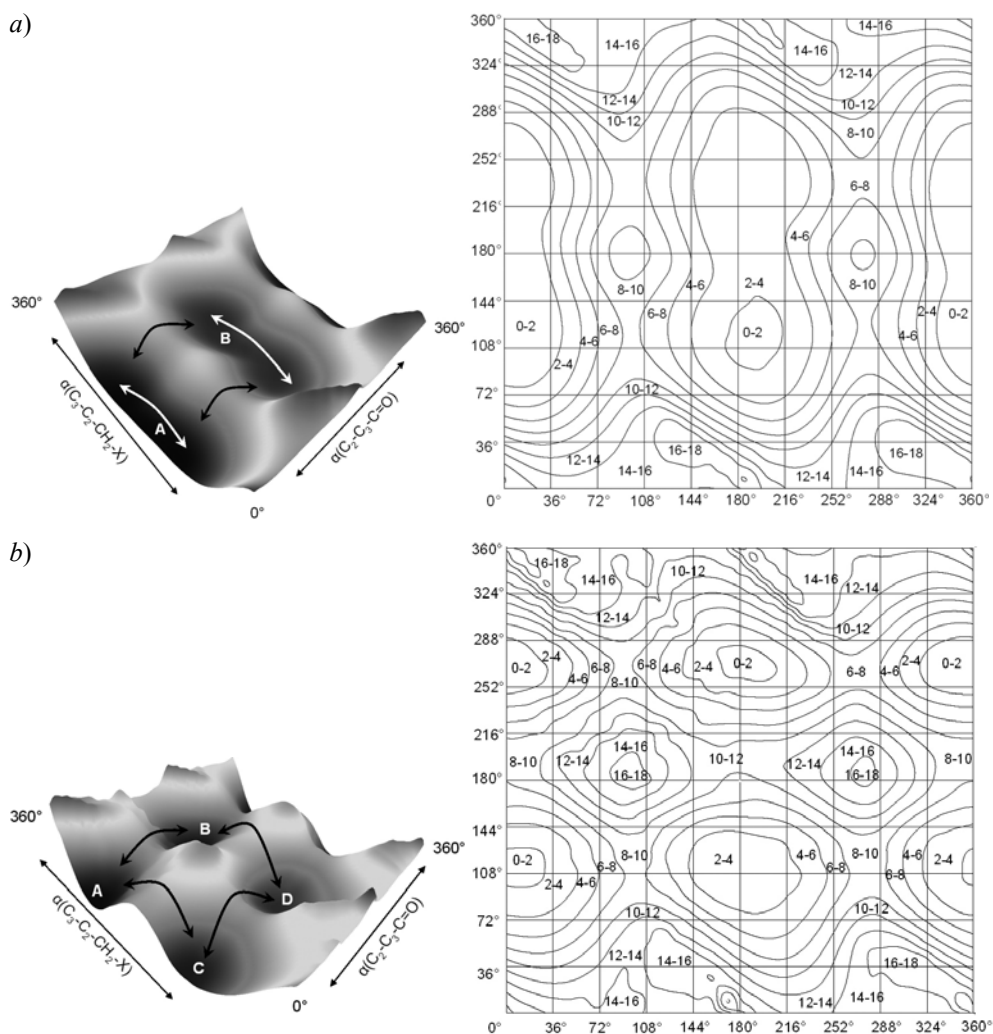


Рис. 3. ППЭ и их сечения в соединениях (a) **1a** и (b) **1b**. По оси x представлены углы вращения вокруг связи $C(3)-COOR^1$, а по оси y – вокруг связи $C(2)-CH_2$, значения энергии приводятся в ккал/моль. Стрелками указаны барьеры перехода между конформациями

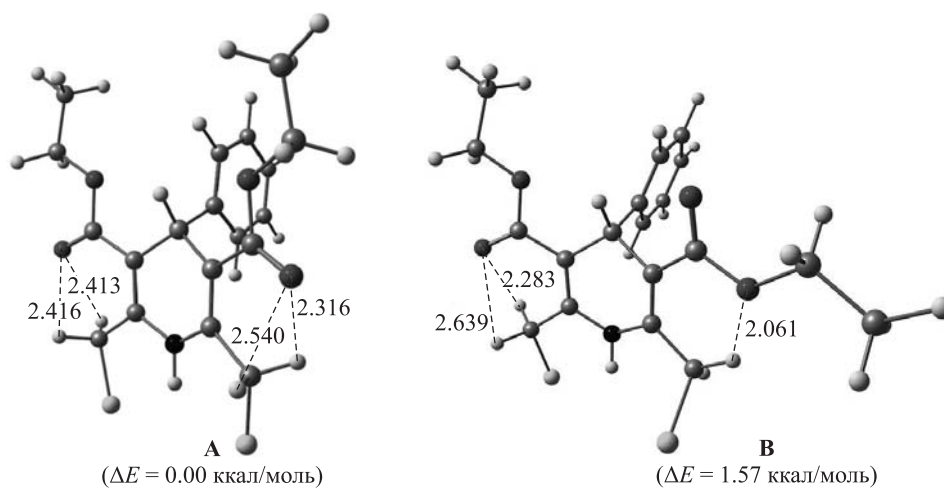


Рис. 4. Наиболее выгодные конформации соединения **1a**

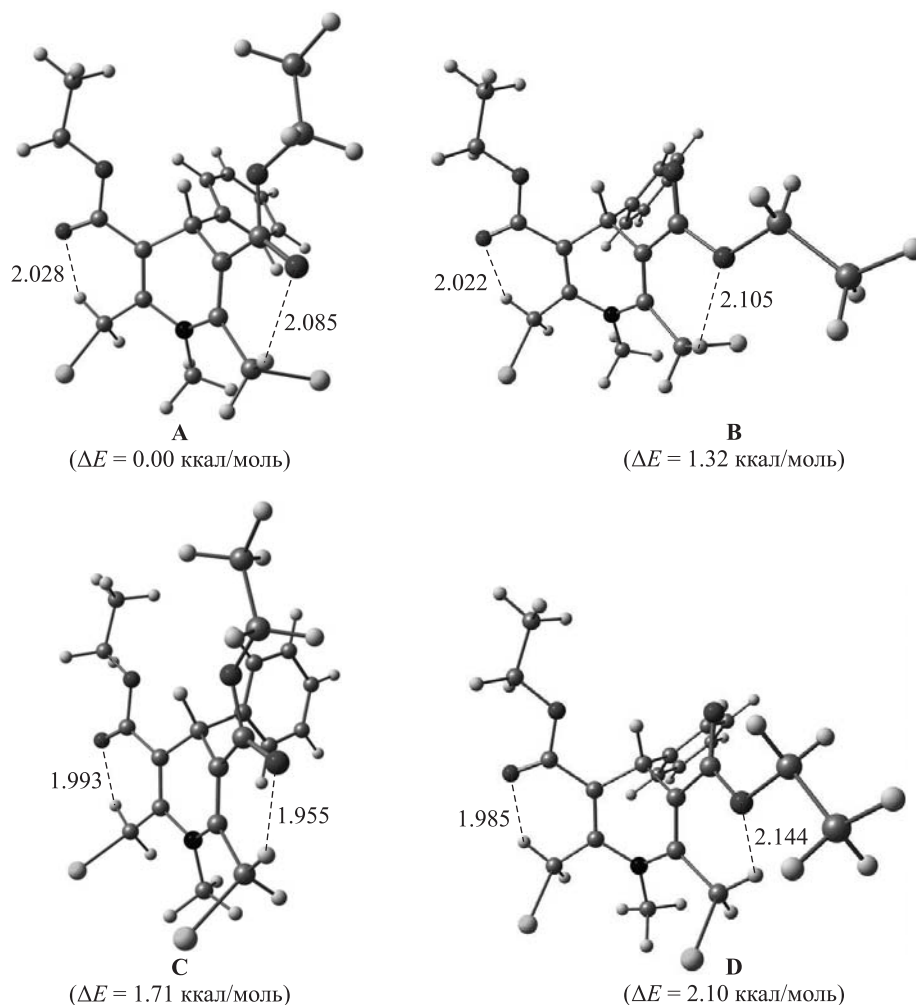


Рис. 5. Наиболее выгодные конформации соединения **1b**

Рассчитанные значения расстояния $d(\text{CH}\cdots\text{O})$, характеризующие ВМВС в соединениях **1a,b**, приведены в табл. 2. В соединении **1a** вычислено некоторое усреднённое значение $d(\text{CH}\cdots\text{O})$ в диапазоне 2.1–2.6 Å, что свидетельствует о слабой ВМВС [16]. В четырёх энергетически наиболее выгодных конформациях (A–D) соединения **1b** рассчитанное расстояние $d(\text{CH}\cdots\text{O})$ находится в интервале 1.95–2.14 Å, что позволяет в этом случае говорить о ВМВС средней силы – $d(\text{CH}\cdots\text{O}) = 1.5\text{--}2.2$ Å.

Т а б л и ц а 2

Параметры ВМВС в наиболее стабильных конформациях соединений **1a,b**

Соединение	ΔE , ккал/моль	$d_1(\text{CH}\cdots\text{O})$, Å	$d_2(\text{CH}\cdots\text{O})$, Å	$\alpha(\text{C}(2)\text{--C}(3)\text{--C}=\text{O})$, град.	$\alpha(\text{C}(3)\text{--C}(2)\text{--CH}_2\text{--Cl})$, град.
1a (A)	0.00	2.413 2.416	2.316 2.540	0	190
1a (B)	1.57	2.283 2.639	2.061	190	120
1b (A)	0.00	2.028	2.085	0	270
1b (B)	1.32	2.022	2.105	180	270
1b (C)	1.71	1.993	1.955	10	120
1b (D)	2.10	1.985	2.144	170	110

Барьеры внутреннего вращения карбоксильной группы вокруг связи C(3,5)–COOR¹ (при значениях диэдрального угла C(2)–C(3)–C=O 80–110° и 260–290°) для соединений **1a,b** примерно одинаковы и составляют 8–10 ккал/моль. В соединении **1a** вращение вокруг связи C(2,6)–CH₂ имеет два сильно отличающихся по значению энергетических барьера (0.4–2.2 и 16–18 ккал/моль). Изменение ориентации галогена, сопровождающееся изменением торсионного угла C(3)–C(2)–CH₂–X с –20° (340°) до 20°, маловероятно из-за большого значения барьера этого процесса (16–18 ккал/моль). Второй барьер для конформаций **A** имеет значение ~0.4 ккал/моль, а для конформаций **B** – ~2.2 ккал/моль. Это обусловлено меньшим объёмом карбонильной группы, которая меньше препятствует вращению вокруг связи C(2,6)–CH₂, чем группа OEt. Незначительное значение этого барьера приводит к тому, что метиленовые протоны C(2,6)–CH₂ соединения **1a** колеблются в диапазоне торсионных углов C(3)–C(2)–CH₂–X (70–300°) в двух широких протяжённых минимумах (рис. 3). Это не позволяет при понижении температуры замедлить этот процесс настолько, чтобы регистрировать сигналы отдельных конформеров. Наблюдаемое поглощение метиленовых АВ-протонов соединений **1a,c** представлено статистически усреднёнными резонансными сигналами конформаций, заселенность которых, как и сама ППЭ, по-видимому, зависит от температуры. Протоны H_S и H_R в соединениях **1a,c** при изменении температуры меняют своё расположение относительно карбоксильной группы и двойной связи. Тогда их экранирование может пройти через точку, в которой они становятся изохронными с одинаковыми химическими сдвигами.

В результате замещения атома азота метильной группой барьеры вращения вокруг связи C(2,6)–CH₂ в соединении **1b** резко возрастают по сравнению с N-незамещёнными аналогами **1a,c**. Конформация **A** соединения **1b** (рис. 5) с минимальной относительной энергией ($\Delta E = 0.00$ ккал/моль) стабилизирована двумя ВМВС типа CH₂···O=C и карбонильные группы по отношению к двойным связям C(2,6)=C(3,5) ДГП цикла расположены в положении *s-цис*–*s-цис*. В этой же конформации взаимная ориентация атомов галогена заместителей в положениях 2 и 6 – *транс* ($\alpha(C(3)–C(2)–CH_2–X) \sim 270^\circ$), потому что именно в этой конформации стерическое влияние N-метильной группы минимально. В следующей по энергии конформации **B** ($\Delta E = 1.3$ ккал/моль) взаимная ориентация атомов галогена сохраняется *транс*, однако одна из карбонильных групп становится *s-транс* по отношению к двойной связи C(2)=C(3). В конформациях **C** ($\Delta E = 1.7$ ккал/моль) и **D** ($\Delta E = 2.10$ ккал/моль), характеризующихся большей энергией, взаимная ориентация атомов галогена заместителей в положениях 2 и 6 становится *цис* ($\alpha(C(3)–C(2)–CH_2–X) \sim 115^\circ$). Переходы **A–B** и **C–D** характеризуют изменение ориентации этоксикарбонильной группы по отношению к двойной связи C(2)=C(3), значения их барьеров составляют 8–10 ккал/моль. Изменение взаимной ориентации атомов галогена характеризуют переходы **A–C** и **B–D** с энергетическими барьерами 8–10 и 10–12 ккал/моль соответственно. Таким образом *s-цис*-ориентация карбонильных групп при атомах C-3,5 облегчает изменение расположения галогенсодержащих заместителей при атомах C-2,6 по сравнению с *s-trans*-ориентацией.

В соединении **1b** в дополнение к общему для структур **1a,b** барьеру вращения вокруг связи C(2,6)–CH₂ равному 16–18 ккал/моль (при значениях диэдрального угла C(3)–C(2)–CH₂–X 70–300°) наблюдается ещё один барьер (8–12 ккал/моль) при значениях диэдрального угла C(3)–C(2)–CH₂–X 150–220° (рис. 3).

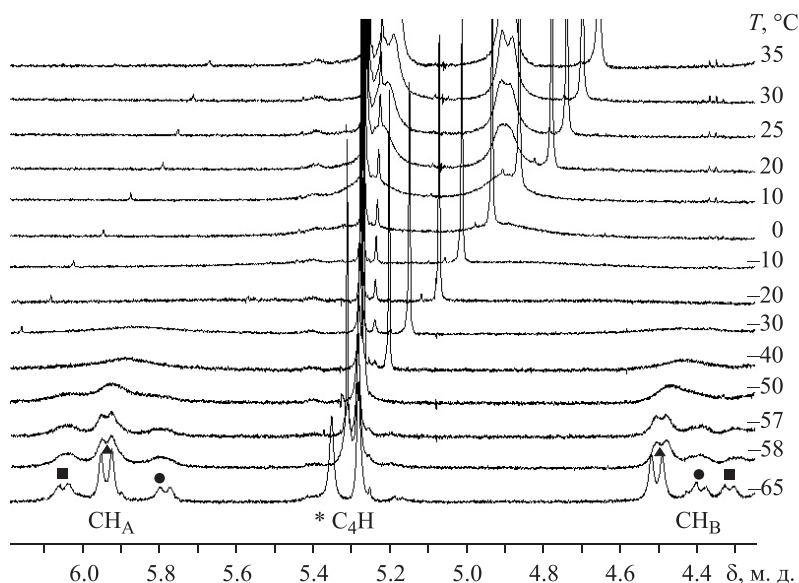


Рис. 6. Температурная зависимость резонансных сигналов метиленовых протонов C(2,6)–CH₂ в спектрах ЯМР ¹H соединения **1b** в ТГФ (■, ▲, ● – обозначения АВ спиновых систем). (* – примесь лабильных протонов в растворителе)

Значительное значение барьеров вращения вокруг связей C(2,6)–CH₂ в соединении **1b** позволяет регистрировать резонансные сигналы метиленовых протонов отдельных конформеров в низкотемпературном эксперименте ЯМР (рис. 6). Химические сдвиги А и В протонов в конформерах соединения **1b** различаются более чем на 1.4 м. д. Такое большое различие в экранировании диастереотопных протонов обусловлено тем, что один из них (H_A) участвует в образовании ВМВС и, следовательно, более дезэкранирован. В свою очередь, Н-хелатный цикл С–H_A···О, фиксируя протон H_A, способствует экранированию протона H_B благодаря пространственному удалению последнего от карбоксильной группы во всех конформациях молекулы **1b**.

Изучение температурной зависимости спектров ЯМР ¹H соединения **1b** позволило весьма приблизительно определить температуру коалесценции (T_c) резонансных сигналов метиленовых протонов в CDCl₃ (–25 °С) и ТГФ (–15 °С) соответственно и грубо оценить (с использованием формулы Эйринга [17]) свободную энергию активации перехода между конформациями (А–С и В–D) при соответствующих T_c в ТГФ (~11.3 ккал/моль) и CDCl₃ (~10.7 ккал/моль). Полученные значения барьеров лишь незначительно превышают рассчитанные. При этих переходах происходит изменение конформации только одной подвижной части молекулы: либо галогена, либо карбоксильной группы. Наличие по крайней мере трёх конформеров, возможно, указывает на значительную заселённость несимметричных конформаций обоих заместителей в положениях 2 и 6 при низких температурах. Одновременное изменение ориентации заместителей при атомах С-3,5 и С-2,6 (А–D и В–С) маловероятны, так как данные переходы имеют энергию порядка 16–18 ккал/моль.

Таким образом, совместное влияние магнитно-анизотропных заместителей и ВМВС типа С–Н···О приводит к значительному различию в экранировании диастереотопных метиленовых протонов в энергетически предпочтительных конформерах производных 2,6-бис(галогенметил)-4-арил-1,4-дигидропиридин-

3,5-дикарбоновой кислоты. Необычная температурная зависимость резонансных сигналов диастереотопных метиленовых протонов обусловлена двумя конформационными процессами – вращением заместителей вокруг связей C(2,6)–CH₂ и C(3,5)–CO₂. Энергетические характеристики данных процессов различны, а барьеры достаточно высоки для переходов между конформациями. Изменение соотношения конформеров обуславливает необычную температурную зависимость резонансных сигналов в спектрах ЯМР ¹H.

Значения барьеров внутреннего вращения карбоксильных групп в изученных дигидропиридинах мало отличаются. У *N*-незамещённых и *N*-замещённых производных 1,4-дигидропиридина барьеры переходов между минимумами на поверхности потенциальной энергии, при которых атомы галогена проходят через заслонённую конформацию относительно двойной связи цикла, практически одинаковы. В то же время у *N*-незамещённых производных переходы между конформерами с разным расположением метиленовых протонов H_S и H_R относительно карбоксильной группы требуют гораздо меньшей энергии, чем аналогичные переходы у *N*-замещённых производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **1a–c**, **2a,b** получены согласно методикам [3, 7]. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury (400 МГц). Внутренний стандарт ГМДС (δ 0.055 м. д.).

Диэтиловый эфир 2,6-бис(бромметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (1a). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (6H, т, *J* = 7.3, 2CH₂CH₃); 4.24 (4H, к, *J* = 7.3, 2CH₂CH₃); 4.63 (2H, АВ-система, *J* = 11.8) и 4.91 (2H, АВ-система, *J* = 11.8, 2CH₂Br); 5.23 (1H, с, 4-CH); 6.45 (1H, уш. с, NH); 7.16–7.23 (5H, м, H Ph).

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, т, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 4.14 (4H, к, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 4.57 (2H, АВ-система, *J* = 9.6) и 4.67 (2H, АВ-система, *J* = 9.6, 2CH₂Br); 5.03 (1H, с, 4-CH); 7.08–7.23 (5H, м, H Ph); 9.58 (1H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 4.08 (4H, к, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 4.62 (2H, АВ-система, *J* = 9.9) и 4.71 (2H, АВ-система, *J* = 9.9, 2CH₂Br); 5.01 (1H, с, 4-CH); 7.12 (2H, д, *J* = 7.5, H-2,6 Ph); 7.19 (2H, т, *J* = 7.5, H-3,5 Ph); 7.25 (1H, т, *J* = 7.5, H-4 Ph).

Спектр ЯМР ¹H (TГФ-d₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 4.07 (4H, к, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 4.61 (2H, АВ-система, *J* = 9.9) и 4.82 (2H, АВ-система, *J* = 9.9, 2CH₂Br); 5.06 (1H, с, 4-CH); 7.28 (2H, д, *J* = 7.5, H-2,6 Ph); 7.16 (2H, т, *J* = 7.5, H-3,5 Ph); 7.07 (1H, т, *J* = 7.5, H-4 Ph); 9.58 (1H, уш. с, NH).

Диэтиловый эфир 2,6-бис(бромметил)-1-метил-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (1b). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (6H, т, *J* = 7.3, 2CH₂CH₃); 3.46 (3H, с, NCH₃); 4.24 (4H, к, *J* = 7.3, 2CH₂CH₃); 4.82 (2H, АВ-система, *J* = 11.1) и 4.96 (2H, АВ-система, *J* = 11.1, 2CH₂Br); 5.23 (1H, с, 4-CH); 7.16–7.23 (5H, м, H Ph).

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, т, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 3.42 (3H, с, NCH₃); 4.14 (4H, к, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 4.87 (2H, АВ-система, *J* = 11.3) и 5.17 (2H, АВ-система, *J* = 11.3, 2CH₂Br); 5.03 (1H, с, 4-CH); 7.08–7.23 (5H, м, H Ph).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (6H, т, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃); 4.23 (4H, к, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 4.93 (2H, АВ-система, *J* = 11.1) и 5.08 (2H, АВ-система, *J* = 11.1, 2CH₂Br); 5.19 (1H, с, 4-CH); 7.11–7.21 (5H, м, H Ph).

Спектр ЯМР ¹H (TГФ-d₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (6H, т, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 3.58 (3H, с, NCH₃); 4.18 (4H, к, *J* = 7.2, 2CH₂CH₃); 4.91 (2H, АВ-система, *J* = 11.1) и 5.22 (2H, АВ-система, *J* = 11.1, 2CH₂Br); 5.27 (1H, с, 4-CH); 7.06–7.19 (5H, м, H Ph).

Бис(2-пропоксиэтиловый) эфир 2,6-бис(бромметил)-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (1с). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (6H, т, $J = 7.2$, $2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.51–1.59 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.35 (4H, т, $J = 6.8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.54–3.63 (4H, м, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.20 (4H, т, $J = 4.9$, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.57 (2H, АВ-система, $J = 11.8$) и 4.86 (2H, АВ-система, $J = 11.8$, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 5.33 (1H, с, 4-CH); 6.01 (1H, т, $J = 75.2$, CHF_2); 6.55 (1H, уш. с, NH); 7.01 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.08 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H Ar); 7.17 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H Ar); 7.37 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H Ar).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (6H, т, $J = 6.8$, $2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.39–1.48 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.28 (4H, т, $J = 6.8$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.52 (4H, т, $J = 4.7$, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.06–4.12 (4H, м, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.53 (2H, АВ-система, $J = 9.7$) и 4.67 (2H, АВ-система, $J = 9.7$, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 5.22 (1H, с, 4-CH); 7.01 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.04 (1H, т, $J = 74.1$, CHF_2); 7.09 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.20 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.26 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 9.62 (1H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (6H, т, $J = 7.1$, $2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.48–1.57 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.37 (4H, т, $J = 6.6$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.57–3.66 (4H, м, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.18 (4H, т, $J = 5.2$, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.57 (2H, АВ-система, $J = 9.9$) и 4.72 (2H, АВ-система, $J = 9.9$, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 5.34 (1H, с, 4-CH); 6.78 (1H, т, $J = 75.2$, CHF_2); 7.03 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.09 (1H, т. д, $J = 7.6$; $J = 1.2$, H Ar); 7.18 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.39 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar).

Спектр ЯМР ^1H (TGF-d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (6H, т, $J = 7.1$, $2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.48–1.56 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.34 (4H, т, $J = 6.6$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.51 (4H, т, $J = 7.1$, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.17 (4H, т, $J = 5.2$, $2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.55 (2H, АВ-система, $J = 9.9$) и 4.81 (2H, АВ-система, $J = 9.9$, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 5.35 (1H, с, 4-CH); 7.01 (1H, т, $J = 7.1$, H Ar); 6.78 (1H, т, $J = 75.2$, CHF_2); 7.05 (1H, т. д, $J = 7.1$, $J = 1.3$, H Ar); 7.14 (1H, т. д, $J = 7.1$, $J = 1.3$, H Ar); 7.43 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 1.3$, H Ar); 9.62 (1H, уш. с, NH).

8-Фенил-5,8-дигидро-3H,4H-дифуро[3,4-b;3',4'-e]пиридин-1,7(4H)-дион (2a). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.67 (1H, с, 8-CH); 4.65 (2H, АВ-система, $J = 16.0$) и 4.72 (2H, АВ-система, $J = 16.0$, 3,5- CH_2); 7.08–7.21 (5H, м, H Ph); 9.91 (1H, уш. с, NH).

8-(2-Дифторметоксифенил)-5,8-дигидро-3H,4H-дифуро[3,4-b;3',4'-e]пиридин-1,7(4H)-дион (2b). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.62 (2H, АВ-система, $J = 16.2$) и 4.66 (2H, АВ-система, $J = 16.2$, 3,5- CH_2); 4.92 (1H, с, 8-CH); 6.54 (1H, т, $J = 75.2$, CHF_2); 6.93 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.03 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.9$, H Ar); 7.08 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.9$, H Ar); 7.14 (1H, д. д, $J = 7.5$, $J = 1.9$, H Ar); 9.97 (1H, уш. с, NH).

Квантово-химические расчёты проведены методом DFT/B3LYP в базисе 6-31G* с помощью программного пакета Jaguar (8.0) [18]. При исследовании зависимостей энергий и геометрических параметров от двугранных углов, характеризующих вращение вокруг связей (C(2)–C(3)–C=O и C(3)–C(2)–CH₂–X), эти углы изменялись с шагом 10°, а все остальные координаты оптимизировались.

Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийской государственной исследовательской программы "Биомедицина".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri, *Drug Discovery Today*, **14**, 1058 (2009).
2. D. J. Triggle, *Biochem. Pharmacol.*, **78**, 217 (2009).
3. И. П. Скрасиньш, В. В. Кастрон, Б. С. Чекавичус, А. Э. Саусиньш, Р. М. Золотоябко, П. Я. Дубур, *XTC*, 1230 (1991). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **27**, 989 (1991).]
4. A. Urtti, Z. Hyvonen, A. Plotniece, N. Makarova, I. Reine, G. Tirzitis, B. Vigante, V. Cekavicus, A. Shmidlers, A. Krauze, R. Zhalubovskis, G. Duburs, M. Turunen, S. Yla-Herttua, I. Jaaskelainen, M.-R. Toppinen, US Pat. Appl. 20030064954.

5. K. Pajuste, A. Plotniece, K. Kore, L. Intenberga, B. Cekavicus, D. Kaldre, G. Duburs, A. Sobolev, *Cent. Eur. J. Chem.*, **9**, 143 (2011).
6. A. Plotniece, K. Pajuste, D. Kaldre, B. Cekavicus, B. Vigante, B. Turovska, S. Belyakov, A. Sobolev, G. Duburs, *Tetrahedron*, **65**, 8344 (2009).
7. M. Petrova, R. Muhamadejev, B. Vigante, B. Cekavicus, A. Plotniece, G. Duburs, E. Liepinsh, *Molecules*, **16**, 8041 (2011).
8. T. Yamada, H. Miki, I. Aoki, A. Otomo, *Opt. Mater. (Amsterdam, Neth.)*, **35**, 2194 (2013).
9. W. Lian, Y. Lin, M. Wang, C. Yang, J. Wang, *CrystEngComm*, **15**, 3885 (2013).
10. T. Yamada, I. Aoki, H. Miki, C. Yamada, A. Otomo, *Mater. Chem. Phys.*, **139**, 699 (2013).
11. M. Abdoli-Senejani, A. A. Taherpour, H. R. Memarian, M. Khosravani, *Struct. Chem.*, **24**, 191 (2012).
12. M. Thenmozhi, T. Kavitha, B. P. Reddy, V. Vijayakumar, M. N. Ponnuswamy, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **65**, o2795 (2009).
13. M. Mahendra, B. H. Doreswamy, P. Adlakha, K. Raval, A. Shah, S. M. Anandalwar, J. S. Prasad, *Anal. Sci.: X-Ray Struct. Anal. Online*, **21**, x35 (2005).
14. R. Fossheim, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B41**, 581 (1987).
15. И. П. Секацис, Э. Э. Лиепиньш, Г. Я. Дубур, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, **1**, 111 (1979).
16. C. Giacovazzo, H. L. Monaco, G. Artioli, D. Viterbo, G. Ferraris, G. Gilli, G. Zanotti, M. Catti, *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press, Oxford, 2002, 2nd ed., p. 848.
17. A. Ahmed, R. A. Bragg, J. Clayden, L. W. Lai, C. McCarthy, J. H. Pink, N. Westlund, S. A. Yasin, *Tetrahedron*, **54**, 13277 (1998).
18. Jaguar, Version 8.0, Schrodinger, LLC, New York, 2011.

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: marina@osi.lv

Поступило 11.09.2013