

LATVIJAS ORGANISKĀS SINTĒZES INSTITŪTS

Daina Jansone

**ARIL (HETARIL) γ - UN δ -LAKTONI:
SINTĒZE UN BIOLOĢISKĀ AKTIVITĀTE**

Promocijas darbs
ķīmijas nozarē, organiskās ķīmijas apakšnozarē

Zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. ķīm. **Ludmila LEITE**

Dr. habil. ķīm., profesors, **Edmunds LUKEVICS**

Rīga - 2004

SATURA RĀDĪTĀJS

1. Ievads _____	3
2. Hetaril (aril) saturošie γ - un δ -laktonu atvasinājumi _____	3
2.1. Hetarilkarbaldehīdu kondensācija ar nepiesātinātajiem γ - un δ -laktoniem _____	3
2.2. Netradicionālā 3-piridīnaldehīda aldolās kondensācijas mehānisma ar 4,5,5-trimetil-3-ciāno-2(5H)-furanonu teorētiskie pētījumi _____	11
2.3. Fenilaldehīdu kondensācija ar 4,6,6-trimetil-3-ciāno-5,6-dihidro-2(2H)-piranonu _____	17
2.4. Netradicionālā 4-nitrobenzaldehīda aldolās kondensācijas mehānisma ar 4,6,6-trimetil-3-ciāno-5,6-dihidro-2(2H)-piranonu teorētiskie pētījumi _____	21
2.5. 6,6-Dimetil-4-(4-nitrofenilvinil)-3-ciāno-2-(5,6-dihidro)-2(2H)-piranona <i>E-Z</i> fotoizomerizācijas teorētiskie pētījumi _____	24
3. γ - Un δ -laktonu aril (hetaril)atvasinājumu bioloģiskā aktivitāte _____	29
3.1. Laktonu kardiovaskulārā aktivitāte _____	29
3.2. Citotoksiskās īpašības _____	35
4. Eksperimentālā daļa _____	39
5. Secinājumi _____	40
6. Literatūras saraksts _____	41
7. Promocijas darba pielikums ar publikāciju un konferenču tēžu kopijām _____	47

1. *Ievads*. Problēmas aktualitāte, darba mērķi un uzdevumi.

Ķīmiķu interese par laktonu saturošo savienojumu sintēzi ir saistīta ar to bioloģisko aktivitāti. Dažiem sintētiskajiem un dabiskajiem savienojumiem, kuru molekulā ir nepiesātināts pieclocekļu laktona cikls, piemīt antibiotiskā, baktericīdā un kardiotoniskā aktivitātes [1-3]. Šajos darbos ir parādīts, ka pēc dubultsaites hidrēšanas un laktona cikla hidrolīzes augstāk minētie savienojumi zaudē savu bioloģisko aktivitāti. Nepieciešams arī atzīmēt, ka vairums jaunākās paaudzes kardiotonisko preparātu ir N-heterociklisko savienojumu atvasinājumi [4]. 2(3H)-Furanoniem ir atrasta pretvēža aktivitāte [5-10]. Daži laktona ciklu saturošie savienojumi ir augu augšanas stimulatori [11-13].

Lai noteiktu laktonu un hetarilaizvietotāju kā farmakoforu iespējamo nozīmi, antiaritmiskajā, kardiotoniskajā un citotoksiskajā aktivitātēs, tika sintezēti un testēti *in vivo* un *ex vivo* nepiesātināto γ - un δ -laktonu piridil-, hinolil- un fenilatvasinājumi.

Laktonu atvasinājumi tika sintezēti, izmantojot aril(hetaril)aldehīdu reakciju ar aktīvo metilgrupu saturošajiem γ -un δ - laktoniem bāziskā vidē. Tā ir sen pazīstama un sintēzes praksē plaši izmantojama reakcija, taču līdz 20. gs. tika uzskatīts, ka reakcija notiek atbilstoši aldolā-krotonā tipa mehānismam. Vēlāk tika publicēti pētījumi par citu iespējamo reakcijas norises virzienu, kura darbības mehānisms nebija skaidrs [13-15]. Iesākot savus pētījumus, konstatējām, ka karbaldehīdu reakcija ar γ - un δ -metillaktoniem notiek pēc netradicionāla mehānisma.

Darba mērķi:

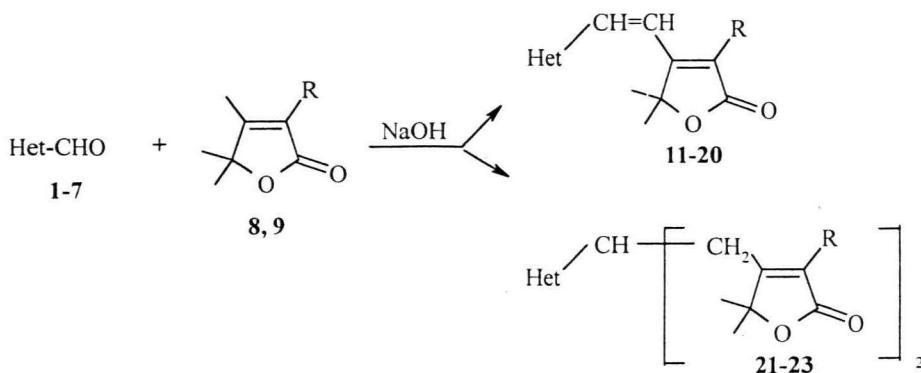
- Sintezēt jaunus γ - un δ -laktonu atvasinājumus;
- Noskaidrot aril (hetaril) karbaldehīdu reakcijas mehānismu ar γ - un δ -laktoniem;
- Prognozēt un eksperimentāli pētīt sintezēto laktonu gaidāmo bioloģisko aktivitāti.

2. *Hetaril (aril)saturošie γ - un δ -laktonu atvasinājumi*

2.1. *Hetarilkarbaldehīdu kondensācija ar nepiesātinātajiem γ - un δ -laktoniem* [16-22]

Hetarilkarbaldehīdu (1-7) reakcija ar tādiem laktoniem, kā 4,5,5-trimetil-3-ciāno-2(5H)furanoni (8, 9) un 4,6,6-trimetil-3-ciāno-5,6-dihidro-2(2H)-piranons (10), tika pētīta

bāziskās katalīzes apstākļos (katalizators NaOH), etanola vidē, 20-78°C temperatūrā, izmantojot molārās attiecības aldehīds: laktons 1: 0,5 ÷ 2 [16-23] (1. un 2. shēmas).

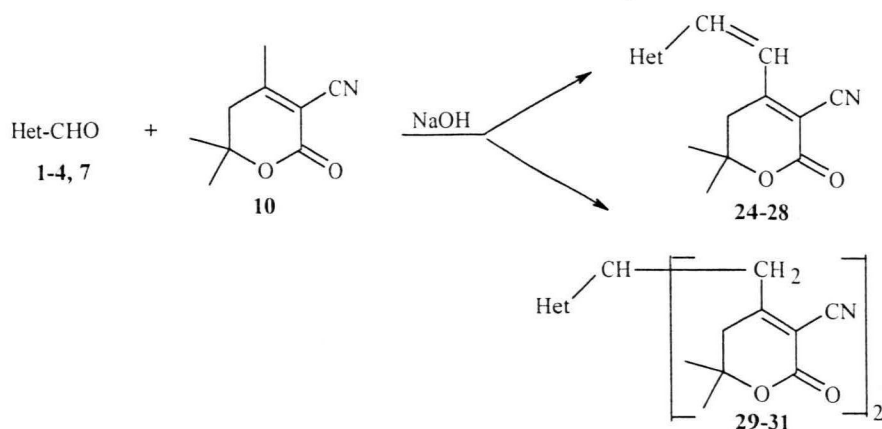


1, 11: Het = 2- furil; 2, 12, 21: Het = 2-piridil; 3, 13, 15, 22: Het = 3-piridil; 4, 14, 23: Het = 4-piridil;
5, 16: (E)-4-piridilvinil; 6, 17, 18: Het = 2-hinolil; 7, 19, 20: Het = 4-hinolil;
8, 11-14, 16, 17, 19, 21-23: R = CN; 9: R = COOC₂H₅; 15: R = COONa; 18, 20: R =COOH.

1. Shēma. Hetarilkarbaldehīdu reakcija ar furanoniem

Sintezēto savienojumu iznākumi un raksturojums ir doti tabulās 1.-4. Sīkāk pētot šo reakciju, izrādījās, ka piridīnkarbaldehīdi 2-4, reaģējot ar laktoniem 8 un 10, bāziskās katalīzes apstākļos, neatkarīgi no reaģentu attiecības, līdzās krotonās kondensācijas produktiem 12-14 un 25-27 veido Mihaeļa tipa pievienošanās produktus- 21-23 un 29-31.

Aldehīdu reakcija ar aktīvo metilgrupu saturošiem savienojumiem ir viena no svarīgākajām reakcijām bāzu klātbūtnē, ko galvenokārt izmanto, lai veidotu jaunas C-C saites.



1, 24: Het = 2- furil; 2, 25, 29: Het = 2-piridil; 3, 26, 30: Het = 3-piridil; 4, 27, 31: Het = 4-piridil;
7, 28: Het = 4-hinolil

2. Shēma. Hetarilkarbaldehīdu reakcija ar 3-ciāno-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-2(2H)-piranonu

1. Tabula. Furanonu un atvasinājumu sintēze

Savienojums	Bruto formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kuš. t., °C	Reakcijas temperatūra, °C (laiks, st)	Iznākums, %
		C	H	N			
11	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	<u>68.11</u> 68,09	<u>4.84</u> 4,87	<u>6.11</u> 6,12	195-196	20 (4)	97,7
12	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>69.87</u> 69,99	<u>5.01</u> 5,03	<u>11.58</u> 11,66	225-227 (sad.)	70 (1)	91,8
13	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70.02</u> 69,99	<u>5.00</u> 5,03	<u>11.65</u> 11,66	134-135	70 (2)	66,6
14	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70.06</u> 69,99	<u>5.02</u> 5,03	<u>11.52</u> 11,66	167-169	70 (4)	69,8
15	C ₁₄ H ₁₂ NO ₄ Na	<u>59.46</u> 59,79	<u>4.22</u> 4,30	<u>4.83</u> 4,98	275-280	80 (4)	52,0
16	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>72.18</u> 72,17	<u>5.36</u> 5,30	<u>10.54</u> 10,52	161-163	80 (2)	21,0
17	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>74.21</u> 74,47	<u>4.96</u> 4,86	<u>9.50</u> 9,65	243-246 (sad.)	20 (2,5)	78,2
18	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	<u>69.87</u> 69,89	<u>4.86</u> 4,89	<u>4.50</u> 4,53	228-230 (sad.)	20(1,5)	80,7
19	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>74.42</u> 74,47	<u>4.90</u> 4,86	<u>9.71</u> 9,65	229-230	20 (1,5)	41,0
20	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	<u>69.93</u> 69,89	<u>4.87</u> 4,89	<u>4.58</u> 4,53	245-248 (sad.)	20(2)	78,1
22	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>67.55</u> 67,51	<u>5.37</u> 5,41	<u>10.68</u> 10,74	154-156 (sad.)	20 (4)	24,0

2. Tabula. Pīranona atvasinājumu sintēze

Savienojums	Bruto formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kuš. t. °C	T, °C (Reakcijas laiks, st)	Iznākums, %
		C	H	N			
24	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	<u>68.64</u> 69,12	<u>5.40</u> 5,39	<u>5.78</u> 5,76	157-159	20 (4)	78,4
25	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>70.87</u> 70,85	<u>5.54</u> 5,51	<u>11.03</u> 11,02	150-153	20 (4)	82,0
26	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>70.77</u> 70,85	<u>5.65</u> 5,51	<u>10.95</u> 11,02	169-173	70 (4)	59,5
27	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>71.11</u> 70,85	<u>5.55</u> 5,51	<u>10.99</u> 11,02	168-170	70 (4)	61,0
28	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>74.94</u> 74,98	<u>5.34</u> 5,30	<u>9.23</u> 9,20	222-224 (sad.)	20 (3)	44,1
29	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>68.69</u> 68,72	<u>6.08</u> 6,01	<u>9.95</u> 10,02	182-184	20 (4)	65,2
30	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>68.70</u> 68,72	<u>6.04</u> 6,01	<u>10.09</u> 10,02	192-195	70 (4)	63,5
31	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ ·H ₂ O	<u>65.49</u> 65,89	<u>6.08</u> 6,22	<u>9.38</u> 9,60	185-188	20 (4)	24,1

3. Tabula. Sintezēto furanonu atvasinājumu **11-20, 22** ¹H KMR spektru parametri (CDCl₃, TMS), δ, m.d., (J_{HH}, Hz)

Savienojums	CH=CH	Furanona CH ₃ vai CH ₂	Aromātiskie protoni
11 ¹	6,74 (16,1); 7,56 (16,1)	1,64	6,59 (3,6; 3,6) furil H ₄ ; 6,85 (3,0) furil H ₃ ; 7,62 (3,6) furil H ₅
12 ¹	7,57 (16,4); 7,82 (16,4)	1,71	7,47 piridil H ₃ ; 7,91 piridil H ₃ un H ₄ ; 8,71 piridil H ₆
13 ¹	7,71 (16,7); 6,97 (16,7)	1,71	7,43 (9,6; 4,9) piridil H ₅ ; 7,97 (9,6; 2,0; 1,5) piridil H ₄ ; 8,62 (9,6; 2,0; 1,6) piridil H ₆ ; 8,82 (2,0) piridil H ₂
14 ¹	7,63 (16,5); 7,06 (16,5)	1,70	7,45 (7,3) piridil H ₃ un H ₅ ; 8,75 (7,3) piridil H ₂ un H ₆
15 ³	7,52 (16,6); 7,31 (16,6)	1,54	8,74 (1,4) piridil H ₂ ; 8,49, (4,2, 1,4) piridil H ₆ 8,00, (8,2, 1,4) piridil H ₄ ; 7,40 (8,2, 4,2) piridil H ₅
16 ¹	6,54 (15,7); 7,01, (15,7); 7,14, (10,7,15,7); 7,55, (10,7,15,7)	1,65	7,34 (6,5) piridil H ₃ un H ₅ ; 8,66 (6,1) piridil H ₂ un H ₆
17	7,65 (16,2); 7,87 (16,2)	1,76	7,5-7,9 4H, hinolil H, 8,13 hinolil H ₈ , 8,25 hinolil H ₄
18	7,66 (16,8); 8,25 (16,8)	1,74	7,60-8,10 4H, hinolil H ₅ -H ₈ ; 7,96 (8,6) hinolil H ₃ ; 8,47 (8,6) hinolil H ₄ ; 13,7 1H COOH
19	7,06 (16,4); 8,60 (16,4)	1,75	7,65 (4,4) hinolil H ₃ ; 7,70 (1,4; 6,9; 8,5) hinolil H ₆ ; 7,82 (1,4; 6,9; 8,5) hinolil H ₆ ; 8,10 (8,5) hinolil H ₅ ; 8,20 (8,5) hinolil H ₈ ; 9,01 (4,4) hinolil H ₂
20 ¹		1,76	7,70-8,30, 7H, CH=CH, hinolil H ₃ , H ₅ -H ₈ ; 8,99 (4,8) hinolil H ₂ ; 13,8 COOH
22 ³	—	1,32 un 1,55 (6H un 6H, s un s, 4 gem-CH ₃) 3,14-3,39 (4H, m, 2CH ₂)	3,88 (1H, m, CH); 7,39 (8,0 un 4,6) piridil H ₅ ; 7,91 (8,0 un 2,0) piridil H ₄ ; 8,50 (4,6 un 1,4) piridil H ₆ ; 8,59 (2,0) piridil H ₂

¹ CDCl₃; ² CDCl₃-DMSO-d₆ 2:1; ³ DMSO-d₆.

Savienojumu **29-31** veidošanos, reaģējot aldehīdiem **2-4** ar laktonu **10**, novēro, izmantojot jebkuru reaģentu attiecību, pat tad ja ir liels elektrofīlā reaģenta pārākums, salīdzinot ar pironu. No reakcijas produkta iznākuma viedokļa optimāla reaģentu molārā attiecība aldehīds:pironons ir 1:2 (1. tab). Lai izvairītos no Mihaeļa tipa produktu veidošanās, mēs izmantojām divkārtīgu piridīnkarbaldehīda pārākumu.

Nesen bija aprakstīta aldehīdu **1, 2** un **4**, kā arī 2- un 3-tiofenaldehīdu reakcija ar furanonu **8** [24]. Šajā gadījumā reakcija tika ierosināta apstarojot ar mikroviļņiem. Mihaeļa tipa produktu veidošanās netika konstatēta. Jāatzīmē ka, skābekli saturošais furfurols **1**,

reaģējot ar laktoniem **8** un **10**, veido arī tikai krotonās kondensācijas produktus, attiecīgi **11** un **24**.

Netradicionālā reakcijas gaita, kad tika iesākts šis darbs, bija atzīmēta tikai dažos gadījumos un par šīs reakcijas norises mehānismu nekas nebija zināms. 1955. un vēlāk 1998. gadā literatūrā parādījās ziņojumi, kā piridīn- un hinolīnkarbaldehīdu kondensācija ar acetofenonu un acetaldehīdu bāzisko katalizatoru klātbūtnē notiek pēc netradicionāla mehānisma un vienlaicīgi ar krotonā tipa kondensācijas produktiem rodas arī Mihaeļa tipa pievienošanās savienojumi [13-15, 25]. Šajos darbos bija izteikta doma, ka Mihaeļa tipa savienojumi varētu rasties no krotonās kondensācijas produktiem, pievienojoties otrai nukleofilā reaģenta molekulai olefīna dubultsaitei.

4. Tabula. Sintezēto piranona **10** atvasinājumu **24-31** ^1H KMR spektru parametri (TMS), δ , m.d., (J_{HH} , Hz)

Savienojums	CH=CH	CH ₂ -CH	Pirana		Aromātiskie protoni
			CH ₂	CH ₃	
24 ¹	7,07 (15,8); 7,32 (15,8)	—	2,80	1,51	6,55 (3,4; 3,4) furil H ₄ ; 6,78 (3,4) furil H ₃ ; 7,59 (3,4) furil H ₅
25 ²	7,40 (15,4); 7,95 (15,4)	—	2,95	1,55	7,34 piridil H ₅ ; 7,55 piridil H ₄ ; 7,80 piridil H ₃ ; 8,70 piridil H ₆
26 ³	7,38 (16,0); 7,77 (16,0)	—	3,15	1,46	7,52 (8,1; 4,7) piridil H ₅ ; 8,23 (8,1; 1,8; 1,6) piridil H ₄ ; 8,65 (4,7, 1,5) piridil H ₆ ; 8,87 (1,8) piridil H ₂
27 ¹	7,59 (16,1)	—	2,87	1,55	7,44 piridil H ₃ un H ₅ ; 8,73 piridil H ₂ un H ₆
28 ³	7,54 (15,7); 8,42 (15,7)	—	3,35	1,50	7,74 (1,2, 7,8,7,9) hinolil H ₆ ; 7,86 (1,2, 7,8, 7,9) hinolil H ₇ ; 7,93 (4,6) hinolil H ₃ ; 8,11 (7,8) hinolil H ₅ ; 8,50 (8,0) hinolil H ₈ ; 9,00 (8,0) hinolil H ₈ ; 9,00 (4,6) hinolil H ₂
29	—	2,97 (13,2; ,8); 3,13 (13,2; ,0); 3,65 (9,0; 5,8)	2,75 (19,2) 2,84 (19,2)	1,19; 1,32	7,3-7,4 piridil H ₃ -H ₅ ; 7,74 (7,5; 7,5; 1,9) piridil H ₄ ; 8,57 (4,8; 1,7; 0,9) piridil H ₆
30 ¹	—	2,95 (13,6; 10,7); 3,10 (13,6; 6,4); 3,53 (10,7; 6,4)	2,32 (19,0); 2,48 (19,0)	1,25; 1,30	7,41 (7,7, 4,5) piridil H ₅ ; 7,74 (7,5; 2,2) piridil H ₄ ; 8,48 (2,2) piridil H ₂ ; 8,65 (4,5; 1,5) piridil H ₆
31 ¹	—	2,92 (13,0; 9,5); 3,10 (13,0; 6,0); 3,52 (9,5; 6,0)	2,34 (18,9); 2,47 (18,9)	1,26; 1,33	7,24 (7,2) piridil H ₃ un H ₅ ; 8,65 (7,2) piridil H ₂ un H ₆

¹ CDCl₃; ² CDCl₃-DMSO-d₆ 2:1; ³ DMSO-d₆.

Temperatūras un katalizatora daudzuma ietekme uz kondensācijas reakcijas gaitu tika pētīta, izmantojot aldehīda **3** reakciju ar furanonu **8**. Istabas temperatūrā krotonās kondensācijas produkta **14** iznākums ir augstāks nekā Mihaeļa tipa pievienošanās produktam **22** (5. tab.).

Paaugstinot reakcijas temperatūru līdz 78°C veidojas tikai savienojums **13**. No otras puses, paaugstinot katalizatora koncentrāciju reakcijas zonā līdz molārajai attiecībai aldehīds:NaOH = 1:0,3, arī veidojas tikai reakcijas produkts **13**.

Aldehīdu **1**, **5-7** kondensācija ar laktoniem notiek tradicionāli un veidojas tikai atbilstošie nepiesātinātie laktonu atvasinājumi. Laktons **15** tika iegūts reaģējot metilfuranona **9** etoksikarbonilatvasinājumam ar aldehīdu **3**. Esteris tālāk tika pārvērsts par atbilstošās karbonskābes nātrija sāli, pievienojot ekvimolāru nātrija hidroksīda daudzumu.

5. Tabula. Reakcijas apstākļu ietekme uz aldehīda **3** un furanona **8** kondensācijas reakcijas virzienu.¹

Molārā attiecība aldehīds:NaOH	Reakcijas temperatūra, °C	Reakcijas laiks, st.	Reakcijas produkta iznākums	
			krotonās kondensācijas produkts	Mihaeļa tipa pievienošanās produkts
1:0,06	20	2,5	45,0	33,8
1:0,06	78	2,5	39,7	—
1:0,3	20	2,5	27,0	—
—	20	2,5	<1,0	<1,0
—	20	14,0	18,4	56,3

¹Aldehīda **3** un furanona **8** molārā attiecība 1:1.

Analoģiski bija sintezēti laktonu hinolilatvasinājumi **18** un **20**, un tālāk atbilstošie karbonskābju nātrija sāļi pēc estera hidrolīzes tika pārvērsti par brīvām karbonskābēm, pievienojot ekvimolāru sērskābes daudzumu.

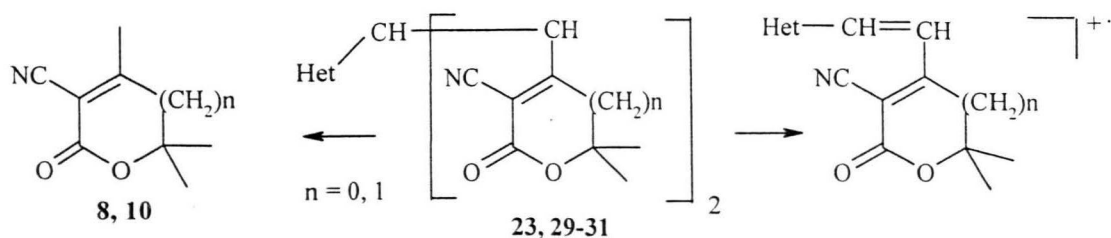
Aldehīdam **5**, reaģējot ar furanonu **8** katalītiska NaOH daudzuma klātbūtnē istabas temperatūrā, ar 21% iznākumu radās furanons **16**. Šis iznākums ir ievērojami zemāks nekā aldehīda **4** kondensācijas reakcijas gadījumā (iznākums 69,8%). Paaugstinot reakcijas temperatūru galprodukta **16** iznākums nepalielinājās.

Visos gadījumos dubultsaites CH=CH protonu spin-spina mijiedarbības konstantes (16-17 Hz) parādīja, ka ir iegūti tikai *E*- vai *E,E*-izomēri. Savienojuma **16** CH=CH_α-CH_β=CH ķēdes α,β-protonu spin-spina mijiedarbības konstante ir 10,7 Hz. Līdzīga spin-spina mijiedarbības konstantes vērtība (10,4 Hz) saskan ar to, kas ir butadiēna atbilstošajam

E-izomēram [26]. Lai iegūtu papildus pierādījumus par sintezēto savienojumu konfigurāciju, tika pētīta savienojumu **12**, **26**, **28** *E-Z* fotoizomerizācija. Fotoizomerizācijas process tika kontrolēts izmantojot elektronu absorbcijas spektroskopiju. Pēc pētāmo savienojumu spirta šķīdumu apstarošanas dienas gaismā *E*-izomēram raksturīgo absorbcijas joslu (332-344 nm) intensitāte ievērojami samazinājās un nedaudz pieauga absorbcijas joslu intensitāte 220-285 nm apgabalā. *E*- un *Z*-izomēru maisījuma veidošanās pēc savienojumu **12**, **26**, **28** apstarošanas izraisīja arī to ¹H KMR-spektra izmaiņu: šo savienojumu spektrā parādījās *Z*-izomēram atbilstošo CH=CH saišu protonu signāli, kuru spin-spina mijiedarbības konstantes bija 11-13 Hz (2. un 4. tab.). Tas nozīmē ka iepriekš aprakstītajiem iegūtajiem nepiesātinātajiem savienojumiem bija *E*-konfigurācija.

Analogiskos apstākļos kondensējot γ -laktonu ar aldehīdiem **2-4**, savienojumus **21** un **22** neizdevās izdalīt, to nestabilitātes un vieglās pārvēršanās par atbilstošajiem nepiesātinātajiem savienojumiem **12** un **13** dēļ. Taču savienojumu **21** un **22** klātbūtne reakcijas maisījumā līdzās krotonās kondensācijas produktiem tika konstatēta ar plānslāņa hromatogrāfijas, ¹H KMR- un masspektroskopijas metodēm. Piemēram, aldehīdu **2** un **4** ar laktonu **8** kondensācijas produktu maisījumu KMR spektrā, līdzās dubultsaišu protonu signāliem tika reģistrēti CH-CH₂ fragmenta metīna un metilēna tipa protonu signāli, un masspektros, kas uzņemti ātro atomu bombardēšanas apstākļos - joni ar m/z 392[MH⁺] un 391[M⁺].

Izmantojot masspektra reģistrēšanai elektrontriecienu metodi, savienojumu **29-31** masspektrā netika konstatēti to molekulāro jonu signāli, taču esošie signāli pēc masas skaitļiem atbilst krotonās kondensācijas produktu un piranona **8** un **10** fragmentācijai. Piemēram, savienojuma **29** masspektrā, joni ar m/z 254, 239, 210, 195 atbilst savienojuma **25** fragmentācijai, bet joni ar m/z 165, 107, 79 - laktona **10** fragmentācijai. Acīmredzot, iedarbojoties uz savienojumiem **21-23** un **29-31** ar elektrontriecienu, tie sadalās pēc zemāk norādītās 3. shēmas:



3. Shēma. Mihaeļa tipa savienojumu sadalīšanās elektrontriecienu iedarbības un sildīšanas ietekmē.

Ievērojot nestabilitāti attiecībā pret elektrontricienu, savienojumu **29-31** masspektri tika reģistrēti ātro atomu bombardēšanas apstākļos un visos gadījumos ir konstatēta kvazimolekulāru jonu MH^+ klātbūtne ar m/z 420.

Saskaņā ar literatūras [27] datiem, savienojumi **29-31** un to furanona analogi **21-23** var rasties pievienojoties otram nukleofilā reaģenta anjonam atbilstošo krotonās kondensācijas produktu **25-27** un **12-14** dubultsaitei. Kvantu ķīmisko aprēķinu rezultāti ar AM1 metodi [28] parādīja, ka pētāmajai reakcijai šis mehānisms, ņemot vērā elektronu blīvuma sadalījumu molekulās **12-14** un **25-27**, ir mazvarbūtīgs. Pusempīriskā AM1 metode ar augstu precizitāti apraksta organisko savienojumu struktūru un reakciju norisi. Tās darbības ātrums ir aptuveni 1000 reizes lielāks nekā *ab initio* programmām [29].

Sprīžot pēc aprēķinātajiem savienojumu **12** un **25** dipolmomentu lielumiem (attiecīgi 7,248 un 7,184 D), tie ir stipri polarizēti, un var gaidīt, ka dubultsaiti veidojošajiem oglekļa atomiem ir pretējas zīmes lādiņi. Taču negatīvā lādiņa esamība uz abiem vinilfragmenta oglekļa atomiem savienojumos **12** un **25** (attiecīgi -0,049; -0,133 un -0,067; -0,145) neveicina otra nukleofilā anjona pievienošanu.

Piridīnkarbaldehīdu reakcija ar pētītajiem laktoniem paātrinās sārma klātbūtnē. Acīmredzot, pievienošanās ātrumu nosaka anjona īpašības, kas radies deprotonējoties laktonu **8** un **10** metilgrupām 4-stāvoklī.

Atbilstoši kvantu ķīmiskajiem aprēķiniem, negatīvais lādiņš uz laktona **10** karbanjona (**AnP**) C-atoma ir lielāks par atbilstošā metilfuranona **8** karbanjona (**AnF**) lādiņu uz C-atoma (6. tab.).

6. Tabula. Anjonu **AnF** un **AnP** raksturojumi

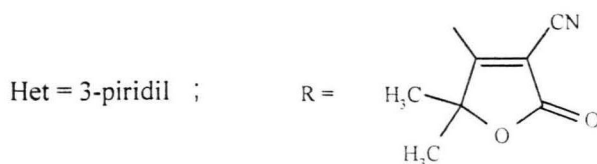
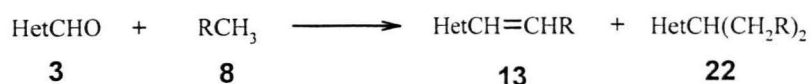
Parametrs	Anjons AnF	Anjons AnP
Atoma C lādiņš CH_2^- grupā	-0,374	-0,385
Protontieksme, kJ/mol	1145,3	1165,3
Jonizācijas potenciāls, eV	3,592	3,505

Tādējādi, pētāmajā nukleofilajā pievienošanās reakcijā metilpiranonam **10** jābūt aktīvākam par metilfuranonu **8**. Par to liecina aprēķinātas anjonu **AnF** un **AnP** protontieksmes un jonizācijas potenciāla vērtības. Acīmredzot norādītie raksturlielumi ir savienojumu **29-31** lielākas stabilitātes iemesls, salīdzinot ar savienojumiem **21-23**, kas radušies no metilfuranona **8**.

2.2. Netradicionālā 3-piridīnaldehīda aldolās kondensācijas mehānisma ar 4,5,5-trimetil-3-ciāno-2(5H)-furanonu teorētiskie pētījumi [30-32]

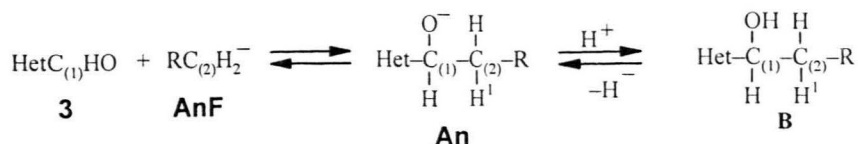
Lai iegūtu papildinformāciju par hetarilkarbaldehīdu kondensāciju ar pētītajiem laktoniem, tika veikta reakcijas mehānisma kvantu ķīmiskā izpēte. Par modeļreakciju tika izmantota aldehīda **3** mijiedarbība ar furanonu **8**, kuras rezultātā rodas krotonās kondensācijas produkts **13** un Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **22** (4. shēma).

Kvantu-ķīmiskie aprēķini bija veikti izmantojot programmu MOPAC 5,0 [28]. Visos gadījumos gan reaģentu, gan reakcijas produktu un reakcijas sistēmu ģeometrija tika pilnīgi optimizētas, izmantojot BFGS metodi [33].



4. Shēma. 3-Piridīnkarbaldehīda reakcija ar furanonu **8**.

Izejot no vispārējās reakcijas shēmas, kas attiecas uz aldehīdu kondensāciju ar CH-skābēm bāziska katalizatora klātbūtnē [34], var uzskatīt, ka anjons **AnF**, kas radies sārma klātbūtnē, uzbrūkot aldehīdam, izveido aldolu **B** (5. shēma):



5. Shēma. Aldola **B** veidošanās.

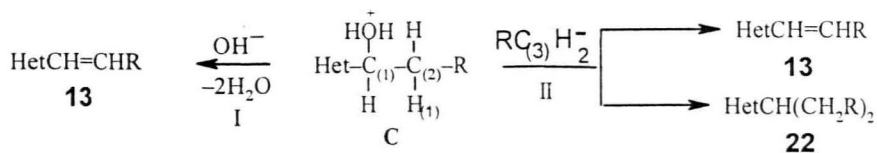
Rezultātā, atšķeloties ūdens molekulai no **B**, veidojas nepiesātinātais produkts **13**.

Lai noteiktu atsevišķo kondensācijas stadiju norisi un reakcijas produktu veidošanās ceļus, tika veikta reakcijas sistēmas, kas sastāv no trimetilfuranona **8** un OH^- , kvantu ķīmiskā izpēte. Aprēķins parāda, ka **AnF** veidošanās notiek patvaļīgi, bez aktivācijas enerģijas. Reakcijas siltums ir -378,9 kJ/mol.

Pētot aldehīda **3** mijiedarbību ar anjonu **AnF**, tika konstatēts, ka **An** veidojas sistēmai pārvarot enerģētisko barjeru 90,8 kJ/mol. Saītes C₍₁₎-C₍₂₎ garums ir 1,631 Å. Anjonam **An** piemīt augsta protontieksme (1257,7 kJ/mol). Protona pievienošanās, veidojot aldolu **B**, notiek patvaļīgi.

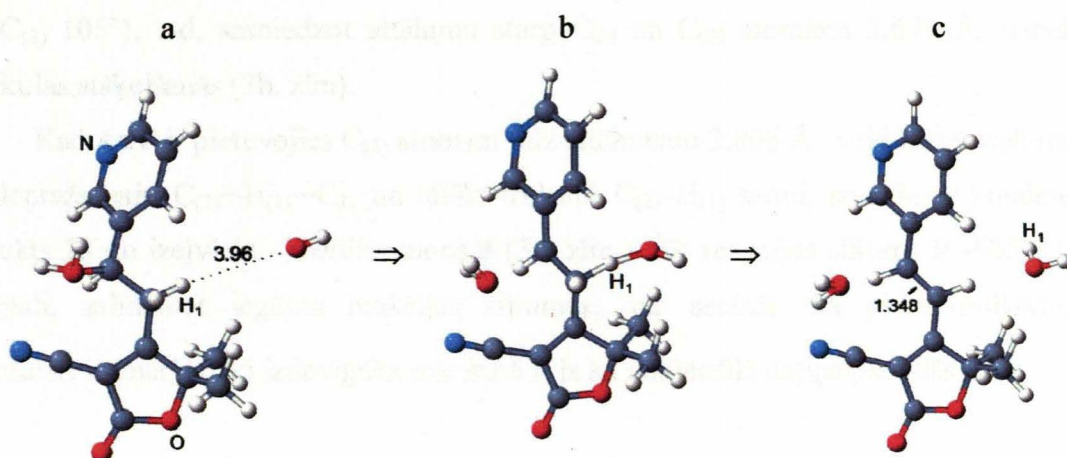
Kā rāda aprēķini, protonu avots ir reakcijas vidē esošais hidratētā nātrija jona komplekss [H₂O...Na]⁺, kas izveidojas pēc tam, kad OH⁻ ir atrāvis protonu no furanona **8**. Pēc protona pievienošanas anjonam **An** saīte C₍₁₎-C₍₂₎ kļūst stiprāka un tās garums starpsavienojumā **B** sasniedz 1,538 Å, kas atbilst eksperimentāli noteiktajam C-C saītes lielumam [35].

Arī starpsavienojumam **B** ir pietiekami augsta protontieksme (520,0 kJ/mol), un tā protonēšanās notiek bez enerģētiskās barjeras pārvarēšanas. Šis process veicina tālāku C₍₁₎-C₍₂₎ saītes garuma samazināšanos starpsavienojumā **C** līdz 1,508 Å. Tālākā protonētā aldola **C** pārvēršanās ir atkarīga no reaģējošās nukleofilās daļiņas dabas. Ja uzbrūk OH⁻, tad veidojas nepiesātinātais produkts **13** (maršruts I) (6. shēma):



6. Shēma. Protonētā aldola **C** pārvērtība par reakcijas galaproduktiem **13** un **22**

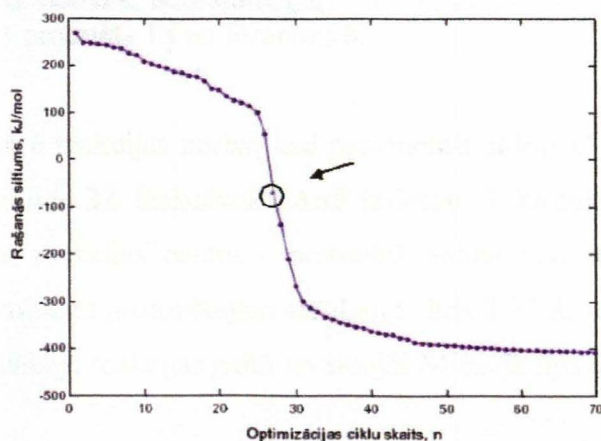
1. Zīmējumā ir parādīta reakcijas norise. Procesa vizualizācija ar datora palīdzību rāda, ka H₂O molekula atraujas tajā brīdī, kad attālums no OH⁻ skābekļa atoma līdz H₍₁₎ ir sasniedzis 3,856 Å. Kad OH⁻ ir pietuvojies H₍₁₎ līdz attālumam 1,239 Å, izveidojas struktūra ar tiltveida ūdeņraža saīti: C₍₂₎...H₍₁₎...OH⁻ (1b. zīm.). Tālāk trūkstot H₍₁₎-C₍₂₎ saītei, atšķeļas otra ūdens molekula un veidojas savienojums **13** (1c. zīm.). Aprēķinātais dubultsaītes garums savienojumā **13** (1,348 Å) sakrīt ar eksperimentālo vērtību [35]. Šīs reakcijas siltums ir -973.0 kJ/mol.



1. Zīm. Protonēta aldolā produkta C reakcija ar OH⁻:

- reakcijas sistēmas izejstāvoklis;
 - starpkomplekss ar tiltveida ūdeņraža saiti C₍₂₎...H₍₁₎...OH⁻;
 - reakcijas produkti: savienojums 13 un ūdens molekula
- Attālumi ir uzrādīti angstrēmos.

Reakcijas sistēmas rašanās siltuma atkarības raksturs no optimizācijas soļu skaita (n) liecina, ka šī reakcija notiek bez aktivācijas enerģijas (2. zīm.). No grafika redzams, ka sistēmas enerģija viskrasāk (par ~419 kJ/mol) samazinās, veidojoties tiltveida saitei C₍₂₎...H₍₁₎...OH⁻ un atšķeļoties otrajai ūdens molekulai.

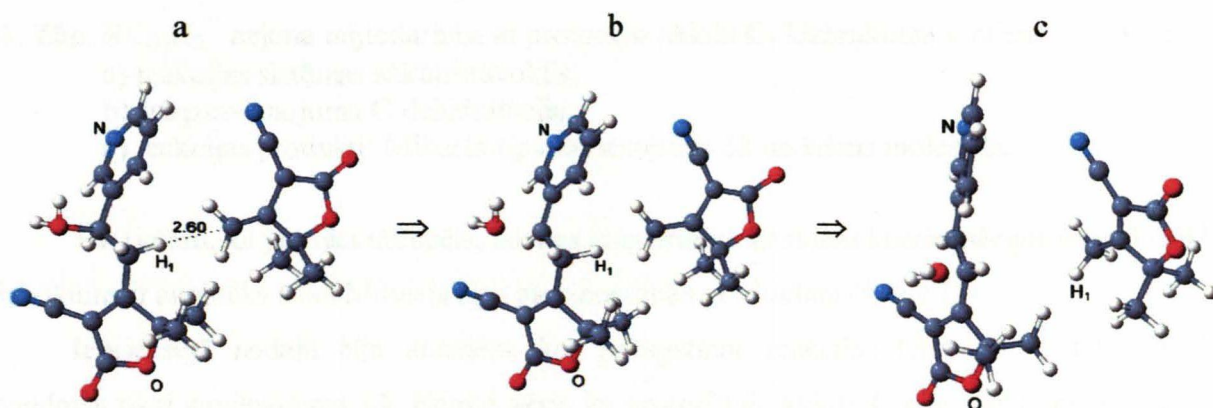


2. Zīm. Reakcijas sistēmas "protonētais aldols C – OH⁻" rašanās siltuma izmaiņa optimizācijas procesa gaitā. Bultiņa norāda stāvokli, kas atbilst 1b. zīm. redzamajai struktūrai.

Anjona AnF mijiedarbība ar protonēto aldolu C (maršruts II) notiek reģioselektīvi, un atkarībā no tā uzbrukuma virziena var veidoties reakcijas produkts 13 vai 22. Ja anjons AnF uzbrūk H₍₁₎ atomam (sākuma attālums C₍₃₎–H₍₁₎ = 2,60 Å; C₍₃₎–C₍₂₎ = 3,725 Å; leņķis C₍₁₎–

$C_{(2)}-C_{(3)}$ 105°), tad, sasniedzot attālumu starp $C_{(2)}$ un $C_{(3)}$ atomiem $3,671 \text{ \AA}$, notiek H_2O molekulas atšķelšanās (3b. zīm.).

Kad **AnF** ir pietuvojies $C_{(2)}$ atomam līdz attālumam $2,806 \text{ \AA}$, veidojas starpkomplekss ar ūdeņraža saiti $C_{(2)}\cdots H_{(1)}\cdots C_3$, un tālāk, trūkstot $C_{(2)}-H_{(1)}$ saitei, izveidojas kondensācijas produkts **13** un izejviela - metilfuranons **8** (3c. zīm.). Šīs reakcijas siltums ir $-605,4 \text{ kJ/mol}$. Tādējādi, salīdzinot iegūtos reakcijas siltumus, var secināt, ka piridilvinillaktona **13** veidošanās ir enerģētiski izdevīgāka maršrutā I, ja kā nukleofilā daļiņa piedalās OH^- .

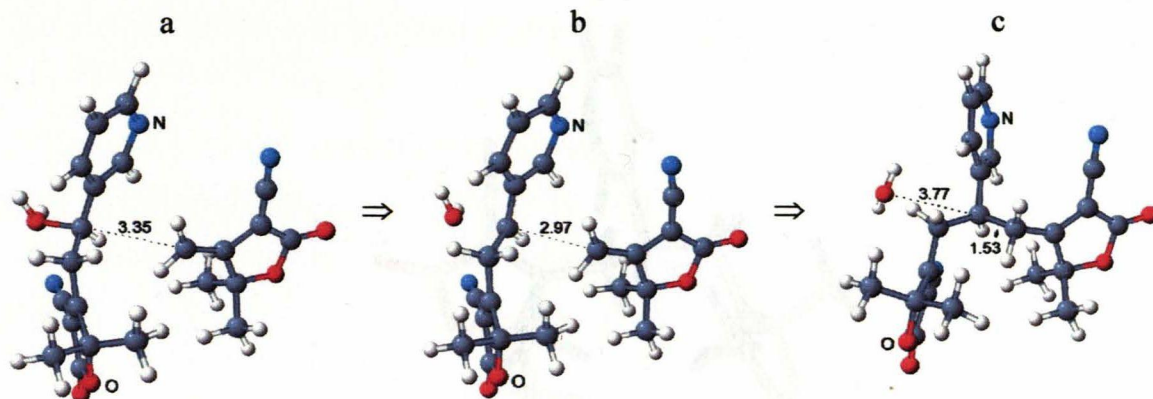


3. Zīm. AnF mijiedarbība ar protonēto aldolu C. Uzbrukuma virziens $H_{(1)}$ atoms:

- reakcijas sistēmas sākumstāvoklis;
- protonētā aldola C dehidratācija;
- reakcijas produkts **13** un furanons **8**.

Nākošais, 4. zīm. ilustrē reakcijas norisi, kad protonētais aldols **C** reaģē ar **AnF** anjonu, veidojot Mihaeļa tipa produktu **22**. Izejstāvoklī **AnF** izvietots tā, ka oglekļa atoms $C_{(3)}$ atrodas $3,35 \text{ \AA}$ attālumā no otra reakcijas centra - protonētā aldola $C_{(1)}$ atoma (4a. zīm.). Kad nukleofilā daļiņa ir pietuvojusies protonētajam aldolam **C** līdz $2,97 \text{ \AA}$, notiek ūdens molekulas atšķelšanās (4b. zīm.). Tālākajā reakcijas gaitā izveidojās Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **22** (4c. zīm.).

Tā kā produktu **13** un **22** rašanās reakciju siltumi šajā gadījumā ir salīdzināmi (attiecīgi $-605,4$ un $-656,1 \text{ kJ/mol}$), tad, ņemot vērā abus reakcijas maršrūtus, savienojuma **13** veidošanās ir termodinamiski izdevīgāka, salīdzinot ar savienojumu **22**.



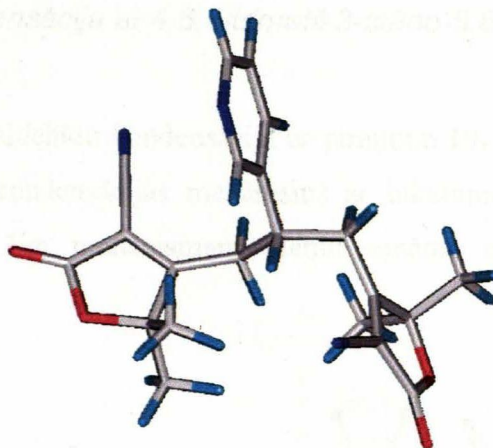
- 4. Zīm.** $RC(3)H_2^-$ anjona mijiedarbība ar protonēto aldolu C. Uzbrukuma virziens $C_{(1)}$ atoms:
- reakcijas sistēmas sākumstāvoklis;
 - starpvienojuma C dehidratācija;
 - reakcijas produkti: Mihaeļa tipa savienojums **22** un ūdens molekula.

Tik tiešām, kā jau tika atzīmēts, istabas temperatūrā krotonās kondensācijas produkta **13** iznākums ir augstāks nekā Mihaeļa tipa pievienošanās produktam (5. tab.).

Iepriekšējā nodaļā bija atzīmēts, ka, paaugstinot reakcijas temperatūru līdz 78°C , veidojas tikai savienojums **13**. Ņemot vērā, ka protonētais aldols C piedalās konkurējošajās $E2$ un S_N2 reakcijās, iegūtais rezultāts atbilst literatūrā esošajiem priekšstatiem, ka pieaugot reakcijas temperatūrai, pārsvarā notiek eliminēšanas reakcija [34, 36].

No 5. tabulas datiem redzams, kā paaugstinot katalizatora koncentrāciju reakcijas zonā līdz molārajai attiecībai aldehīds:NaOH = 1:0,3, arī veidojas tikai krotonās kondensācijas produkts **13**, jo, kā to varēja paredzēt, ievērojami pieaug reakcijas norises ātrums maršrutā I. Bez katalizatora klātbūtnes labvēlīgāka kļūst reakcijas norise maršrutā II, un kā reakcijas pamatprodukts veidojas Mihaeļa tipa savienojums **22**. Tādējādi, iegūtie eksperimentālie dati liecina par piedāvātā aldehīda **3** un laktona **8** kondensācijas modeļa pareizību.

Savienojuma **22** veidošanās notiek ar konfigurācijas apgriešanos pie tetraedriskā $C_{(1)}$ atoma (Valdena apgriezenība), kas norāda uz reakcijas norisi pēc bimolekulārās nukleofilās aizvietošanās mehānisma S_N2 . 5. Zīm. ir parādīta savienojuma **22** molekulārā struktūra, kas ir iegūta ar AM1 metodi. Atbilstoši veiktajiem aprēķiniem leņķis starp furanona cikla plaknēm ir 60° , bet leņķis starp pēdējām un piridīna gredzena plakni attiecīgi ir $161,9$ un $121,6^\circ$.



5. Zīm. Di-[2-okso-3-ciāno-5,5-dimetil-2(5H)-fūril-4-metil]-3-metilpiridīna **22** telpiskā struktūra.

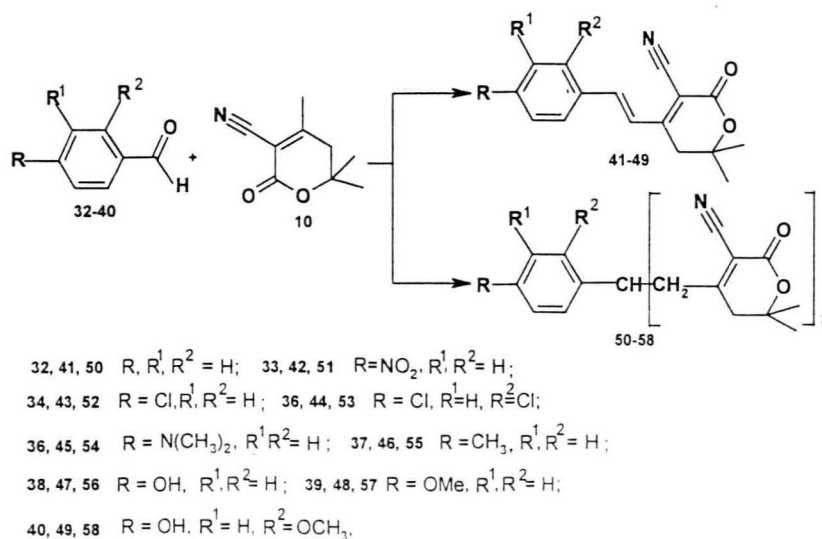
Tātad, piridīnkarbaldehīda **3** un trimetilfuranona **8** kondensācijas mehānisma kvantu ķīmiskā analīze parāda, ka ir iespējama divu reakcijas produktu veidošanās no viena un tā paša starpsavienojuma **C**, un tas ir augstāk minētās aldolās kondensācijas reakcijas protonētais produkts. Starpsavienojuma **C** mijiedarbība ar OH^- un tai sekojoša dehidratācija gala rezultātā noved pie piridilvinilfuranona **13** izveidošanās. Tajā pašā laikā starpsavienojums **C** ar trimetilfuranona anjonu **AnF** reaģē reģioselektīvi un atkarībā no uzbrukuma virziena veidojas vai nu krotonās kondensācijas produkts **13** vai Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **22**.

Pēc mūsu uzskatiem, par Mihaeļa tipa pievienošanās produkta rašanos no krotonās kondensācijas produkta **13**, metilfuranonam **8** pievienojoties tā dubultsaitei, mazo varbūtību liecina sekojoši apsvērumi. Pirmkārt, pēc aprēķinu rezultātiem krotonās kondensācijas produkts **13** ir stipri polarizēts (dipolmoments 5,5 D) un dubultsaites oglekļa atomi ir negatīvi lādēti (to aprēķinātās lādiņu vērtības ir -0,062 un -0,156), un otra nukleofilā anjona **AnF** pievienošanās šādai dubultsaitei nav labvēlīga. Otrkārt, ar plānslāņa hromatogrāfijas metodi iegūtie rezultāti norāda uz abu reakcijas produktu praktiski vienlaicīgu veidošanos.

Izejvielas **8** un **10**, kā arī hetarilaldehīdi, kas bija izmantoti sintēzēs, tika iegūti pēc darbos [37-42] aprakstītās metodikas.

2.3. Benzaldehīdu kondensācija ar 4,6,6-trimetil-3-ciāno-5,6-dihidro-2(2H)-piranonu [43-45]

Tika pētīta dažādu benzaldehīdu kondensācija ar piranonu **10**, lai parādītu, ka iepriekš atrastais piridīnkarbaldehīdu kondensācijas mehānisms ar laktoniem ir attiecināms arī uz fenilaldehīdiem un tādējādi šim mehānismam piemīt zināmā mērā vispārējs raksturs (7. shēma).



7. Shēma. Benzaldehīdu reakcija ar piranonu **10**.

Lai salīdzinātu benzaldehīdu ar atšķirīgiem aizvietotājiem reaģētspēju, kondensācija ar piranonu **10** veikta sekojošos apstākļos: spirta vidē, molārā attiecība pironi **10**: aldehīdi **32-40**: NaOH = 2:1:0,06, aldehīdu izejkoncentrācija 0,93 M/l, pirona – 1,87 M/l (7. tab.). Reakcijas produktu kvantitatīvais iznākums tika noteikts ar AEŠ hromatogrāfijas metodi. Lai noskaidrotu reakcijas produktu veidošanās sākuma momentu, tika izmantota plānslāņa hromatogrāfiskās analīzes metode.

No 7. tabulas datiem redzams, ka, reaģējot visiem izmantotajiem benzaldehīdiem **32-40**, ar dažādu iznākumu rodas divu tipu produkti: krotonās kondensācijas **41-49** un Mihaeļa tipa pievienošanas produkti **50-58**.

7. Tabula. Benzaldehīdu kondensācija ar piranonu 10 78°C temperatūrā.

Aldehīds	R	R ¹	R ²	Molārās attiecības aldehīds:piranons: NaOH	Laiks, st	Krotonās kondensācijas produkts		Mihaeļa tipa pievienošanās produkts	
						Iznākums, %	Kuš. t., °C	Iznākums, %	Kuš. t., °C
32	H	H	H	1:1:0,06	2,5 ¹	—	—	63,5	188-192
32	H	H	H	1:2:0,06	1	—	—	41,5	“
32	H	H	H	1:2:0,06	4	3,1 ²	144-146	57,6 ³	“
32	H	H	H	1:2:0,13	4	—	—	81,4	“
33	NO ₂	H	H	1:2:0,06	4	22,6 ⁴	224-226	75,3 ⁵	204-207 (sad.)
33	NO ₂	H	H	1,5:1:0,06	4	60,0	“	—	—
34	Cl	H	H	1:2:0,06	4	15,2	180-182	52,7	183-185 (sad.)
35	Cl	H	Cl	1:2:0,06	4	33,3	212-214	52,0	212-214
36	N(CH ₃) ₂	H	H	1:2:0,06	4	11,7 ⁶	192-194	1,7 ⁷	—
37	CH ₃	H	H	1:2:0,06	0,1	10,9	143-145	22,7	185-187
38	OH	H	H	1:2:0,06	0,5	24,6	—	21,7	157-160 (sad.)
39	OCH ₃	H	H	1:2:0,06	1	14,8	139-141	39,8	193-196 (sad.)
40	OH	OCH ₃	H	1:2:0,06	0,5	37,9	233-236 (sad.)	13,2	158-160 (sad.)

¹ Reakcijas temperatūra 20°C; ² Rodas pēc 4 st; ³ Rodas pēc 15 min; ⁴ Rodas reaģentu savienošanas brīdī; ⁵ Rodas pēc 5 min; ⁶ Rodas pēc 1 st; ⁷ Rodas pēc 3 st.

Aldehīda **38** ar piranonu **10** kondensācijas produktu **47** un **56** maisījumu neizdevās sadalīt, bet spriežot pēc hromatografiskās un ¹H KMR spektru analīzes, reakcijas gaitā veidojas abas vielas. Mihaeļa tipa produkta saturs reakcijas produktu maisījumā bija 13%.

Reaģējot neaizvietotam benzaldehīdam **32** gan istabas, gan paaugstinātā temperatūrā un neatkarīgi no reaģentu molārās attiecības ar izteiktu pārsvaru rodas Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **50**. Šī produkta iznākums pieaug, palielinot katalizatora daudzumu un reakcijas laiku. Krotonās kondensācijas produkta **41** veidošanos hromatogrāfiski novēroja tikai reakcijai beidzoties. Kondensējoties aldehīdam **33**, kura molekulā ir elektronakceptorā NO₂ grupa, ar divām piranona **10** molekulām, pārsvarā rodas savienojums **51** ar nedaudz zemāku iznākumu, nekā neaizvietotā benzaldehīda gadījumā. Mihaeļa tipa pievienošanās produkts vairs nerodas, ja molārā attiecība aldehīds : piranons bija 1,5:1, un kondensācijas produkta **42** iznākums sasniedz 60%. Elektronodonorā aizvietotāja (aldehīds **36**) klātbūtnē, kā jau varēja gaidīt, reakcijas ātrums krasi samazinājās un izreaģēja tikai līdz 76% piranona **10**

neizreagēja. Produkta **54** iznākums bija tikai 1,7%. Krotonās kondensācijas produkta **45** iznākums bija 21,7%.

Sintezēto savienojumu raksturojumi ir norādīti 8.-10. tabulās.

8. Tabula. Sintezēto piranonu atvasinājumu **41-49** raksturojumi

Savienojums	R	R ¹	R ²	Bruto formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kuš. t., °C
					C	H	N	
41	H	H	H	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	<u>75,87</u> 75,87	<u>5,97</u> 5,97	<u>5,54</u> 5,53	144-146
42	NO ₂	H	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>64,40</u> 64,42	<u>4,67</u> 4,73	<u>9,35</u> 9,39	224-226
43	Cl	H	H	C ₁₆ H ₁₄ ClNO ₂	<u>66,74</u> 66,79	<u>4,84</u> 4,90	<u>4,88</u> 4,87	180-182
44	Cl	H	Cl	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂	<u>59,69</u> 59,65	<u>4,06</u> 4,07	<u>4,29</u> 4,35	212-214
45	N(CH ₃) ₂	H	H	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>72,88</u> 72,95	<u>6,75</u> 6,80	<u>9,40</u> 9,45	192-194
46	CH ₃	H	H	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	<u>76,36</u> 76,38	<u>6,40</u> 6,41	<u>5,26</u> 5,24	143-145
48	OCH ₃	H	H	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	<u>72,06</u> 72,07	<u>6,06</u> 6,05	<u>4,93</u> 4,94	139-141
49	OCH ₃	OH	H	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	<u>68,19</u> 68,22	<u>5,72</u> 5,72	<u>4,66</u> 4,68	233-236 (sad.)

9. Tabula. Sintezēto piranonu **41-49** ¹H KMR spektri

Savienojums	R	R ¹	R ²	¹ H-KMR (CDCl ₃ / TMS), δ, ppm, J _{HH} , Hz
41	H	H	H	1,52 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,87 (s, 2H, piranona CH ₂); 7,29 un 7,45 (d, 2H, J = 16,2, CH=CH); 7,20-7,60 (m, 5H, fenil H)
42	NO ₂	H	H	1,55 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,88 (s, 2H, piranona CH ₂); 7,31 un 7,54 (d, 2H, J = 16,2, CH=CH); 7,76 (m, 2H, J = 9,0 Hz, fenil H ₂ , H ₆); 8,3 (m, 2H, J = 9,0, fenil H ₃ , H ₅)
43	Cl	H	H	1,53 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,86 (s, 2H, piranona CH ₂); 7,25 un 7,46 (d, 2H, J = 16,1, CH=CH); 7,42 (m, 2H, J = 8,9, fenil H ₂ , H ₆); 7,55 (m, 2H, J = 8,9 Hz, fenil H ₃ , H ₅)
44	Cl	H	Cl	1,55 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,88 (s, 2H, piranona CH ₂); 7,34 (d, 1H, J = 8,6 un 2,0, fenil H ₅) 7,38 (d, 1h, J = 16,2 Hz, =CH); 7,74 (d, 1H, J = 8,6, fenil H ₆)
45	N(CH ₃) ₂	H	H	1,50 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,81 (s, 2H, piranona CH ₂); 3,08 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 6,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz, fenil H ₂ , H ₆); 7,22 (s, 2H, CH=CH); 7,51 (d, 2H, J = 9,0, fenil H ₃ , H ₅)
46	CH ₃	H	H	1,52 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,40 (s, 3H, fenil CH ₃); 2,85 (s, 2H, piranona CH ₂); 7,24 (m, 2H, J = 8,2, fenil H ₃ , H ₅), 7,26 un 7,39 (d, 2H, J = 15,6, CH=CH); 7,51 (m, 2H, J = 8,2, fenil H ₂ , H ₆);

47	OH	H	H	1,52 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,84 (s, 2H, piranona CH ₂); 6,10 (s, 1H, OH), 6,92 (m, 2H, J=9,0 Hz, fenil H ₂ , H ₆); 7,22 un 7,30 (d, 2H, J=16,0, CH=CH); 7,53 (m, 2H, J=9,0, fenil H ₃ , H ₅)
48	OCH ₃	H	H	1,51 (s, 6H, piranona CH ₃); 2,84 (s, 2H, piranona CH ₂); 3,87 (s, 3H, OCH ₃); 6,95 (m, 2H, J=8,9, fenil H ₂ , H ₆); 7,25 un 7,31 (d, 2H, J=15,9, CH=CH); 7,58 (m, 2H, J=8,9, fenil H ₃ , H ₅)
49	OH	OCH ₃	H	1,42 (s, 6H, piranona CH ₃); 3,09 (s, 2H, piranona CH ₂); 3,84 (s, 3H, OCH ₃); 6,89 (d, 1H, J=7,8, fenil H ₅); 7,12 un 7,64 (d un d, 2H, J=15,9, CH=CH); 7,20-7,35 (m, 2H, fenil H ₂ , H ₆); 10,0 (s, 1H, OH)

10. Tabula. Sintezēto piranonu 50-53, 55-58 raksturojumi^{1, 2}

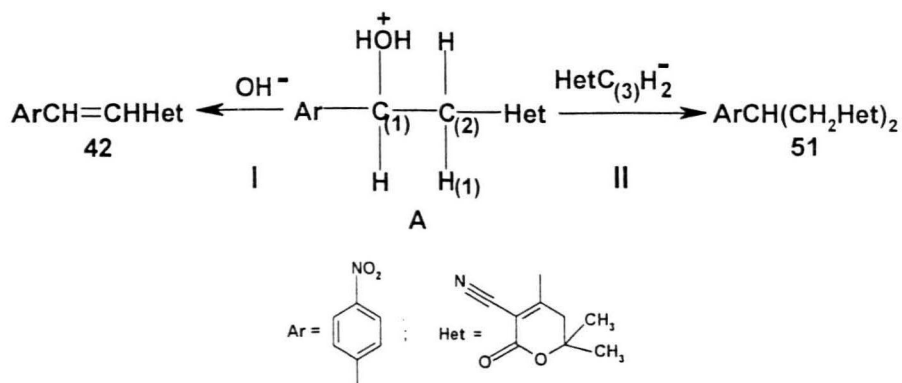
Savie- nojums	Bruto formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kuš. t., °C	¹ H-KMR (DMSO-d ₆ / TMS) δ, m.d., J _{HH} , Hz
		C	H	N		
50	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄	<u>71,72</u> 71,75	<u>6,26</u> 6,26	<u>6,70</u> 6,69	188-192	1.23 un 1.25 (s, 12H, CH ₃); 2.52 (m, 4H, piranona CH ₂); 3.10 (m, 4H, C(CH ₂) ₂); 3.49 (m, 1H, HC-C); 7.25-7.45 (m, 5H, fenil)
51	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆	<u>64,65</u> 64,79	<u>5,42</u> 5,44	<u>9,03</u> 9,07	204-207 (sad.)	1.22 un 1.35 (s, 12H, CH ₃); 2.84 (m, 4H, piranona CH ₂); 3.11 un 3.71 (m, 5H, CH(CH ₂) ₂); 7.68 (d, 2H, J = 9.6, fenil H ₂ un H ₆); 8.18 (d, 2H, J = 9.6, fenil H ₃ , H ₅)
52	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O ₄	<u>66,27</u> 66,30	<u>5,57</u> 5,56	<u>6,14</u> 6,18	183-185 (sad.)	1.18 un 1.32 (s, 12H, CH ₃); 2.78 (m, 4H, piranona CH ₂); 3.02 un 3.51 (m, 5H, CH(CH ₂) ₂); 7.40 (s, 4H, fenil);
53	C ₂₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄	<u>61,63</u> 61,61	<u>4,87</u> 4,96	<u>5,69</u> 5,75	212-214	1.23 un 1.30 (s, 12H, CH ₃); 2.75 (d, 4H, piranona CH ₂); 3.08 (d, 4H, C(CH ₂) ₂); 3.97 (m, 1H HC-C); 7.40-7.75 (m, 3H, fenil)
55	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>72,16</u> 72,20	<u>6,52</u> 6,53	<u>6,47</u> 6,48	185-187	1.16 un 1.32 (s, 12H, piranona CH ₃); 2.25 (s, 3H, fenil CH ₃); 2.70 un 2.85 (d, 4H, J = 19.1, piranona CH ₂); 3.00 (m, 4H, C(CH ₂) ₂); 3.50 (m, 1H, CH); 7.12 (d, 2H, J = 7.8, fenil H ₂ , H ₆); 7.23 (d, 2H, J = 7.8, fenil H ₃ , H ₅)
56	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ · 0,5 H ₂ O	<u>67,76</u> 67,71	<u>6,18</u> 6,14	<u>6,26</u> 6,32	157-160 (sad.)	1.16 un 1.32 (s, 12H, CH ₃); 2.75 (m, 4H, piranona CH ₂); 2.9-3.0 (m, 4H, C(CH ₂) ₂); 3.35 (m, 1H, HC-C); 6.68 (d, 2H, J = 8.5, fenil H ₂ , H ₆); 7.14 (d, 2H, J = 8.5, fenil H ₃ , H ₅); 9.37 (s, 1H, OH)
57	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>69,54</u> 69,63	<u>6,24</u> 6,29	<u>6,30</u> 6,25	193-196 (sad.)	1.1 un 1.32 (s, 12H, CH ₃); 2.75 (d, 2H, J = 19.2 Hz, piranona CH ₂); 2.83 (d, 2H, J = 19.2, piranona CH ₂); 3.00 (m, 4H, C(CH ₂) ₂); 3.50 (m, CH piranona); 3.71 (s, 3H, OCH ₃); 6.87 (d, 2H, J = 8.6, fenil H ₂ , H ₆); 7.26 (d, 2H, J = 8.6, fenil H ₃ , H ₅)

58	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₆ · 0,5 C ₂ H ₅ OH· 0,5 H ₂ O	<u>65,55</u> 65,31	<u>6,31</u> 6,50	<u>5,63</u> 5,64	158-160 (sad.)	1.23 un 1.33 (s, 12H, piranona CH ₃); 2.70 un 2.86 (d, 4H, J = 19.1, piranona CH ₂); 3.10 (dd, 2H, J = 13.2 un 5.6, CH ₂ -C); 3.23 (dd, 2H, J = 13.2 un 10.0, CH ₂ -C); 3.57 (m, 1H, HC); 3.90 (s, 3H, OCH ₃); 6.72 (d, 1H, J = 8.0, fenil H ₅); 6.78 (dd, 1H, J = 8.0 un 1.8 Hz, fenil H ₆); 7.10 (d, 1H, J = 1.8, fenil H ₂); 7.71 (s, 1H, OH)
----	--	-----------------------	---------------------	---------------------	-------------------	--

2.4. Netradicionālā 4-nitrobenzalhēda aldolās kondensācijas mehānisma ar 4,6,6-trimetil-3-ciāno-5,6-dihidro-2(2H)-piranonu teorētiskie pētījumi [43-45]

Atbilstoši mūsu priekšstatiem par piridīnkarbalhēdu kondensācijas mehānismu ar furanonu **8** bāziska katalizatora klātbūtnē abu tipu benzalhēda **33** reakcijas produkti (**41-49** un **50-58**) varētu veidoties no viena un tā paša starpsavienojuma - protonēta aldolās kondensācijas produkta (**A**). Lai pārbaudītu šīs reakcijas mehānisma iespējamību attiecībā uz benzalhēdiem, tika veikta reakcijas mehānisma izpēte ar pusempīrisko kvantu ķīmisko AM1 metodi [46], kā modeļreakciju izmantojot benzalhēda **33** un piranona **10** aldolo kondensāciju. Vizualizācija un animācija bija veiktas ar JMol programmas [47] palīdzību. bet reakcijas sistēmas dizaina veidošana – ar ChemCraft 1.3 programmas paketi [48].

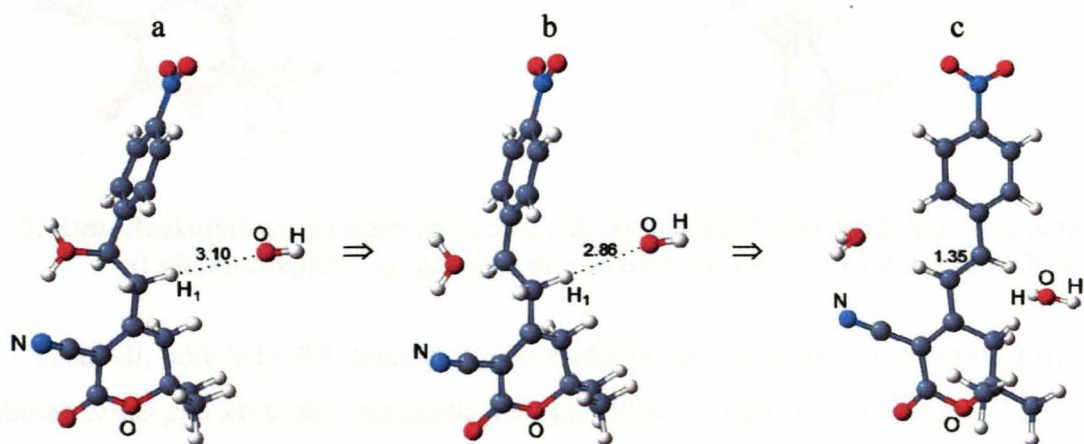
Pēc analogijas ar piridīnkarbalhēdiem var prognozēt, ka alhēda **33** kondensācijas reakcija ar laktonu **10**, atkarībā no uzbrūkošā nukleofila dabas, notiks divos virzienos (8. shēma):



8. Shēma. Protonētā aldola A pārvērtība par reakcijas galaproduktiem **42** un **51**.

Uzsākot aprēķinus, sākumstāvoklī OH⁻ atrodas saites C₍₂₎-H₍₁₎ turpinājumā, 3,10 Å attālumā no H₍₁₎ atoma (6a. zīm.). Kad šis attālums ir samazinājies līdz 2,86 Å, no C₍₁₎ atoma

atšķeļas ūdens molekula (6b. zīm.). Tālākajā reakcijas gaitā OH^- atrauj $\text{H}_{(1)}$ no $\text{C}_{(2)}$ atoma, veidojot vēl vienu ūdens molekulu un krotonās kondensācijas produktu **42** (6c. zīm.). Tādējādi šī reakcija noris pēc E2 mehānisma. Aprēķini rāda, ka reakcija notiek patvaļīgi, bez enerģētiskās barjeras pārvarēšanas. Reakcijas siltums ir $-1011,7$ kJ/mol. Savienojuma **42** dubultsaites garums ir $1,35$ Å, kas sakrīt ar literatūras datiem [35].

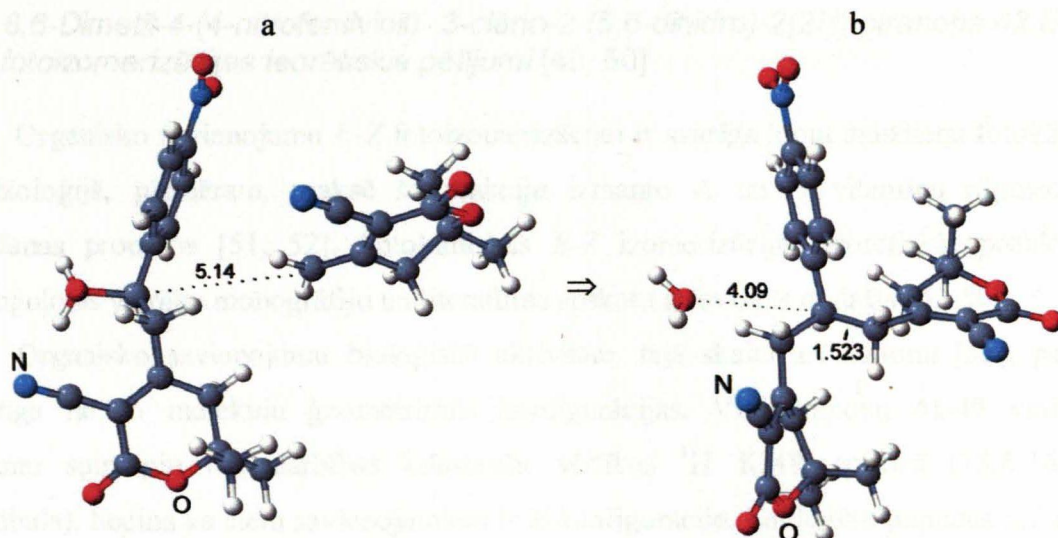


6. Zīm. Reakcijas norise starp protonētu aldolās kondensācijas produktu **A** un OH^- jonu: a) sākumstāvoklis; b) H_2O molekulas atšķelšanās; c) reakcijas produkti.

7a. Zīmējumā ir parādīts sākumstāvoklis reakcijai starp protonētu aldolās kondensācijas produktu **A** un HetCH_2^- (**AnP**). Attālumi $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(1)}$ un $\text{C}_{(3)}-\text{H}_{(1)}$ ir attiecīgi 5.14 un 3.30 Å.

AnP anjons, kura $\text{C}_{(3)}$ atoms ir negatīvi lādēts (-0.386), uzbrūk pozitīvi lādētajam starpsavienojuma **A** $\text{C}_{(1)}$ atomam (0.146). Kad attālums $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(1)}$ ir samazinājies līdz 4.895 Å, no $\text{C}_{(1)}$ atoma atšķeļas ūdens molekula. Tālāk samazinoties attālumam starp $\text{C}_{(3)}$ un $\text{C}_{(1)}$ atomiem līdz 1.523 Å, veidojas savienojums **52** (7b. zīm.). Šajā stāvoklī attālums starp ūdens molekulu un $\text{C}_{(1)}$ ir 4.09 Å.

Procesa vizualizācija datorā rāda, ka reakcijas gaitā pakāpeniski notiek $\text{C}_{(1)}$ atoma konfigurācijas apgriezenība (Valdena apgriezenība). Reakcijas siltums $-697,1$ kJ/mol.



7. Zīm. Reakcijas norise starp protonētu aldolās kondensācijas produktu A un AnP:
a) sākumstāvoklis; b) reakcijas produkti (savienojums 51 un ūdens molekula).

Tādējādi, aldehīda 33 kondensācijas reakcijā ar piranonu 10 bāziskā katalizatora klātbūtnē rodas gan krotonās kondensācijas, gan Mihaeļa tipa pievienošanas produkti 42 un 51. Šīs reakcijas mehānisma teorētiskā analīze rāda, ka abu reakcijas produktu veidošanās var notikt no viena un tā paša starpprodukta, proti, protonētajam hidroksisavienojumam A mijiedarbojoties ar OH^- , veidojas nepiesātinātais savienojums 42, bet ar AnP – Mihaeļa tipa pievienošanās produkts 51.

Iepriekš bija parādīts, ka piridīnkarbaldehīda 3 kondensācijas ar furanonu 8 gadījumā reakcija starp AnF un protonētu aldolu C notiek reģioselektīvi [32]. Ja AnF uzbrukums vērsts $\text{C}_{(1)}$ atoma virzienā, notiek bimolekulārā nukleofilā aizvietošana ($\text{S}_{\text{N}2}$), kuras rezultātā veidojas Mihaeļa tipa pievienošanās produkts. Turpretī ja AnF uzbrūk $\text{H}_{(1)}$ atomam, reakcijas gaitā veidojas olefīns un izejviela – laktons 8 (bimolekulārā eliminēšana E2).

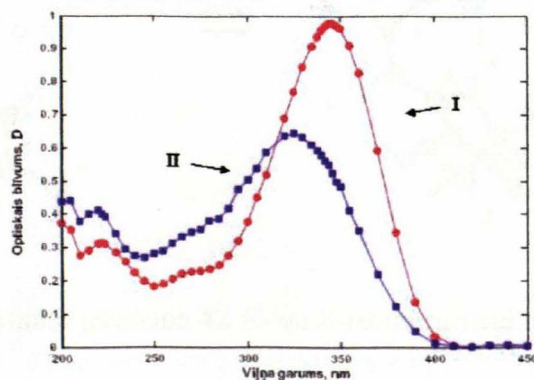
Atšķirībā no 3-piridīnkarbaldehīda, reakcija starp piranonu 10 un aldehīdu 33 nav reģioselektīva. Kā rāda aprēķini, visos gadījumos, neatkarīgi no izvēlēta sākumstāvokļa, AnP jons un aldolās kondensācijas produkts A reaģē veidojot tikai Mihaeļa tipa pievienošanās savienojumu. Līdz ar to produkta 51 iznākums ir ievērojami lielāks nekā furanona 8 reakcijā ar aldehīdu 3 (attiecīgi 81,4 un 59,5%).

2.5. 6,6-Dimetil-4-(4-nitrofenilvinil)- 3-ciāno-2-(5,6-dihidro)-2(2H)-piranona **42** *E-Z* fotoizomerizācijas teorētiskie pētījumi [49, 50]

Organisko savienojumu *E-Z* fotoizomerizācijai ir svarīga loma mūsdienu fotoķīmijā un fotobioloģijā, piemēram, praksē šo reakciju izmanto A un D vitamīnu rūpnieciskajos ražošanas procesos [51, 52]. Fotoķīmiskās *E-Z* izomerizācijas teorētiskās problēmas ir atspoguļotas vairāku monogrāfiju un literatūras apskatu atsevišķās nodaļās [53-56].

Organisko savienojumu bioloģiskā aktivitāte, tajā skaitā arī laktonu [57], parasti ir atkarīga no to molekulu ģeometriskās konfigurācijas. Vinilpiranonu **41-49** vinilgrupas protonu spin-spin mijiedarbības konstanšu vērtības ^1H KMR spektrā (15.6-16.2 Hz) (9. tabula), liecina ka šiem savienojumiem ir *E*-konfigurācija. Lai iegūtu papildus informāciju par sintezēto vinilpiranonu **41-49** ģeometrisko izomēriju, eksperimentāli un teorētiski tika pētīta piranona **42** fotoizomerizācija [55, 57]. Sintezētā piranona **42** 0,026 mM spirta šķīduma UV-spektrā ir intensīva absorbcijas josla ar maksimumu pie viļņa garuma 344 nm (8. zīm.). Apstarojot šī savienojuma šķīdumu dienas gaismā, UV-spektrā novēro efektus, kas ir raksturīgi *E*→*Z* – izomerizācijai: absorbcijas joslas intensitātes samazināšanos ar nelielu hipsohromu nobīdi (no 344 līdz 325 nm), kā arī nelielu absorbcijas intensitātes palielināšanos augstfrekvences apgabalā, tā sauktajā spektra “cisoīdajā” joslā [58, 59].

Reakcijas produktu maisījuma, kas iegūts pēc apstarošanas, ^1H KMR spektrā samazinās CH=CH protonu 7,31 un 7,54 m.d. signālu intensitāte ($J=16,2$ Hz) un parādās jauni signāli pie 6,83 un 7,23 m.d., kuru spin-spin mijiedarbības konstante ($J=11,6$ Hz) ir raksturīga *Z*-izomēram (11. tabula). Pēc savienojuma **42** šķīduma 3 stundu ekspozīcijas iestājās fotostacionārs līdzsvars, kurā *Z*- un *E*- izomēru saturs attiecīgi ir 80 un 20 %.



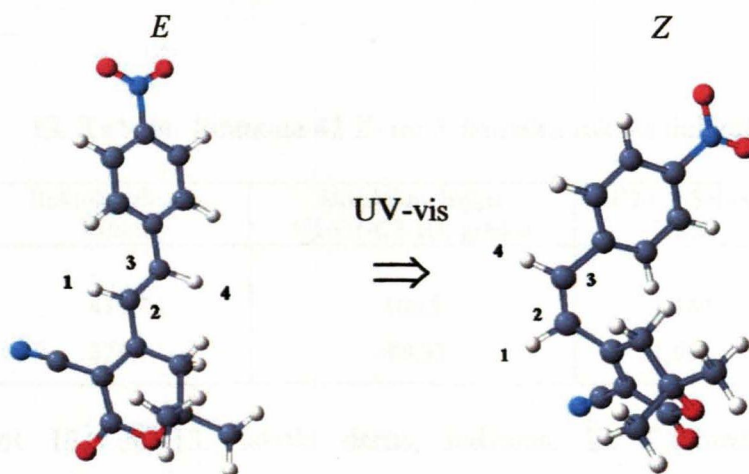
8. Zīm. Piranona **42** absorbcijas spektrs etanolā (I, *E*-izomērs) un pēc 3 stundu ekspozīcijas dienas gaismā (II, 20% *E*- izomēra + 80% *Z*-izomēra).

11. Tabula. Savienojuma **42** *E*-izomēra un tā *E*- un *Z*-izomēru maisījuma ¹H KMR spektrs

Savienojums	¹ H KMR spektrs (CDCl ₃) TMS, δ, m.d., J _{HH} , Hz
42 (<i>E</i> -izomērs)	1,55 (6H, s, piranona CH ₃); 2,88 (2H, s, piranona CH ₂); 7,31 un 7,54 (1H un 1 H, d un d, J = 16,2, CH=CH); 7,76 un 8,30 (2H un 2 H, A ₂ M ₂ m, J = 9,0, C ₆ H ₄);
42 (<i>E</i> - un <i>Z</i> -izomēru maisījums)	1,37 (6H, s, CH ₃ , <i>Z</i> -izomērs); 1,55 (6H, s, CH ₃ , <i>E</i> -izomērs); 2,39 (2H, s, CH ₂ , <i>Z</i> -izomērs); 2,88 (2H, s, CH ₂ , <i>E</i> -izomērs); 6,83 un 7,23 (1H un 1H, d un d, J = 11,6, CH=CH <i>Z</i> -izomērs); 7,31 un 7,52 (1H un 1H, d un d, J = 16,2, CH=CH <i>E</i> -izomērs); 7,41 un 8,27 (2H un 2H, A ₂ M ₂ m, J = 9,2, C ₆ H ₄ , <i>Z</i> -izomērs); 7,31 un 7,52 (2H un 2H, A ₂ M ₂ m, J = 9,0, C ₆ H ₄ , <i>E</i> -izomērs)

Lai noskaidrotu fotoizomerizācijas elektronmehānismu, izmantojot AM1 metodi tika veikti kvantu ķīmiskie aprēķini [60], kā arī novērtēti savienojuma **42** pamat- un divu zemāko ierosināto stāvokļu strukturālie un enerģētiskie raksturlielumi.

Piranona **42** optimizētās *Z*- un *E*-izomēru struktūras pamatstāvoklī S₀ parādītas 9. zīm. Spriežot pēc aprēķinātajām rašanās siltumu vērtībām (12. tab.), piranona **42** *E*-izomērs ir par 13,1 kJ/mol termodinamiski stabilāks nekā *Z*-izomērs. Šādu parādību, kad fotoizomerizācijas procesa rezultātā pārsvarā veidojas termodinamiski mazstabilākais izomērs, sauc par "optisko sūkni" [61]. Abu izomēru aprēķinātie CH=CH C₍₂₎-C₍₃₎ saites kārtu lielumi liecina, ka savienojuma **42** *Z*-izomēra dubultsaite ir stiprāka par atbilstošo *E*-izomēra saiti.

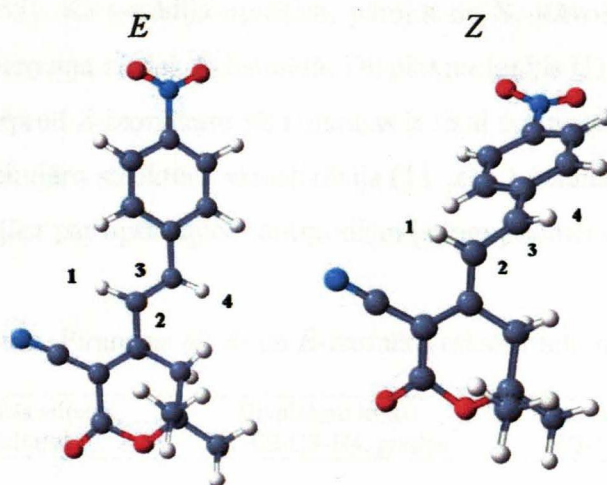


9. Zīm. Teorētiski aprēķinātā piranona **42** *E*- un *Z*-izomēru struktūra pamatstāvoklī S₀.

12. Tabula. Piranona **42** *Z*- un *E*-izomēru raksturlielumi S_0 stāvoklī

Izomērs	Rašanās siltums, kJ/mol	Divplakņu leņķis, H1-C2-C3-H4, grādos	C2-C3 Saites kārtā	C2-C3 Saites garums, Å
<i>E</i>	15,6	177,6	1,829	1,344
<i>Z</i>	28,7	-1,96	1,880	1,339

Aprēķinu rezultāti rāda, ka notiekot pārejai no S_0 pamatstāvokļa ierosinātā S_1 stāvoklī, savienojuma **42** *Z*- forma kļūst termodinamiski stabilāka nekā *E*-izomērs (10. zīm., 13. tab.).

**10. Zīm.** Teorētiski aprēķinātā piranona **42** *E*- un *Z*- izomēru struktūra S_1 stāvoklī.**13. Tabula.** Piranona **42** *Z*- un *E*-izomēru raksturlielumi S_1 stāvoklī

Izomērs	Rašanās siltums, kJ/mol	Divplakņu leņķis H1-C2-C3-H4, grādos	C2-C3 Saites kārtā	C2-C3 Saites garums, Å
<i>E</i>	410,7	166,0	1,140	1,390
<i>Z</i>	374,0	-89,33	1,093	1,378

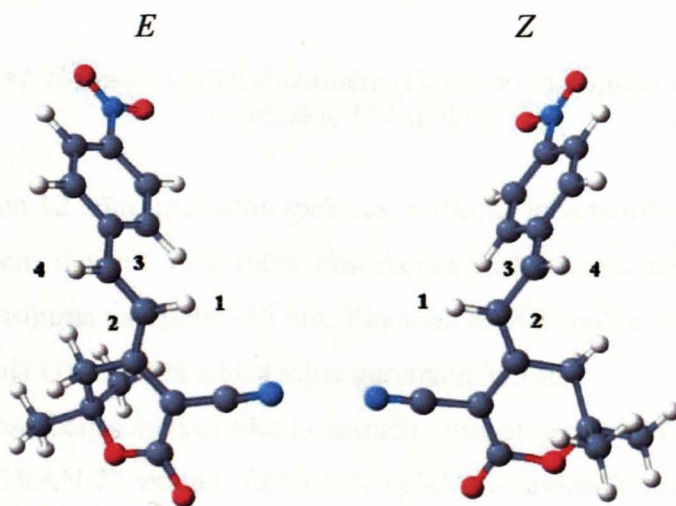
Salīdzinot 12. un 13. tabulu datus, redzams, ka *E*-izomēra divplakņu leņķis H1-C2-C3-H4 pārejot S_1 stāvoklī mainās maz, turpretī *Z*-gadījumā šis leņķis izmainās jau aptuveni par 90° . S_1 stāvoklim ir raksturīga C2-C3 saites garuma palielināšanās, salīdzinot ar pamatstāvokli S_0 , pie kam notiek arī būtiska *E*-formai (no 1,829 līdz 1,140) un *Z*-formai (no 1,880 līdz 1,093 Å) saites kārtas lieluma samazināšanās. Tas norāda, ka S_1 stāvoklī C=C saite praktiski pārvēršas par vienkāršo C-C saiti un ap to ir iespējama rotācija.

Rotācijas barjeras augstums, kas atrasts reakcijas koordinātes režīmā, *E*-izomēram ir 0,88 kJ/mol, bet *Z*-izomēram šis lielums ir 37,5 kJ/mol. Tas nozīmē, ka *E*-izomēra fotoierosināšana ar tai sekojošu pāreju *Z*-formā ir enerģētiski izdevīgāka nekā pretējais process. Līdz ar to, fotostacionārā stāvoklī pārākumā ir jābūt *Z*-izomēram. Aktivācijas enerģijas atšķirībām spektroskopiski jāizpaužas kā absorbcijas maksimuma hipsohromai nobīdei. Kvantu ķīmiskie aprēķini parāda, ka deaktivējot S_1 stāvokli, savienojuma **42** *E*- un *Z*-izomēri attiecīgi pārvēršas par pamatstāvokļa *E*- un *Z*-izomēriem.

Ir zināms, ka vairākiem ķīmiskajiem savienojumiem *E*-*Z*-izomerizācija notiek ierosinātā tripleta stāvoklī [62-65]. Kā parādīja aprēķini, pārejot no S_1 -stāvokļa ierosinātā T_1 -stāvoklī, būtiskākā struktūras izmaiņa notiek *E*-izomērā. Divplakņu leņķis H1-C2-C3-H4 samazinās no $166,0^\circ$ līdz $95,35^\circ$, turpretī *Z*-izomēram šīs izmaiņas ir tikai aptuveni 6° . Iegūtie raksturlielumi (14. tab.), kā arī molekulāro struktūru vizualizācija (11 .zīm.) parāda, ka piranona **42** *E*- un *Z*-izomēri T_1 -stāvoklī kļūst par optiskajiem antipodiem (spoguļizomēriem).

14. Tabula. Piranona **42** *Z*- un *E*-izomēru raksturlielumi T_1 stāvoklī

Izomērs	Rašanās siltums, kJ/mol	Divplakņu leņķis H1-C2-C3-H4, grādos	Saites kārta C2-C3	C2-C3 Saites garums, Å
<i>E</i>	160,2	95,35	1,043	1,440
<i>Z</i>	160,2	-95,35	1,043	1,440



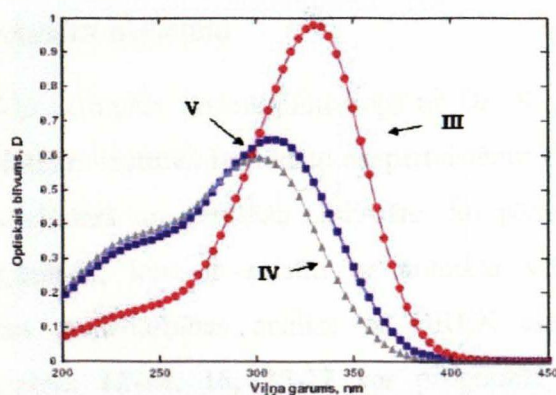
11. Zīm. Teorētiski aprēķinātā piranona **42** *E*- un *Z*-izomēru struktūra T_1 stāvoklī.

Tālākā C2-C3 saites kārtas samazināšanās un nenozīmīgs rotācijas barjeras lielums ap šo saiti (10,3 kJ/mol) nodrošina vieglu savstarpēju pāreju no vienas izomērās formas otrā. Piranona **42** *E*- un *Z*-izomēru T_1 stāvokļa deaktivācijas rezultātā, atšķirībā no S_1 stāvokļa, rodas tikai viens pamatstāvokļa S_0 izomērs, proti, *E*-izomērs.

Tādējādi iegūtie rezultāti liecina, ka piranona **42** *E-Z* fotoizomerizācija notiek ierosinātā S_1 stāvoklī (singleta mehānisms).

Izmantojot savienojuma **42** *E*- un *Z*-izomēru pamatstāvokļa optimizēto ģeometriju, ar INDO/S-SCF-CI [66] metodi (programma ArgusLab 3,0 [67]) tika izskaitļoti abu izomēru spektroskopiskie parametri – pārejas enerģijas un oscilatoru spēki. Analīze parādīja, ka lielākā intensitāte ir absorbcijas joslai, kuru var attiecināt uz ierosinātā elektrona pāreju no augstāk aizņemtās molekulārās orbitāles uz zemāko neaizņemto molekulāro orbitāli ($\pi \rightarrow \pi^*$ pāreja).

Izmantojot iegūtos datus, tika konstruēti piranona **42** *E*- un *Z*-izomēru, kā arī to maisījuma teorētiskie UV absorbcijas spektri (12. zīm.).



12. Zīm. Piranona **42** *E*-izomēra (III), *Z*-izomēra (IV) un to maisījuma (20% *E* + 80% *Z*) (V) teorētiskie UV spektri.

Salīdzinot 8. un 12. zīm. parādītos spektrus, redzama laba teorētisko rezultātu sakritība ar eksperimentālajiem datiem: *E*-izomēra absorbcijas maksimuma nobīde (hipsohromā) ir 12 nm; izomēru maisījuma gadījumā -15 nm. Piranona **42** *Z*-izomēra absorbcijas maksimums teorētiski aprēķinātajā UV spektrā atbilst viļņa garumam 309 nm.

Teorētiskie absorbcijas spektri tika konstruēti, izmantojot Dr. M. Fleišera programmu, kas uzrakstīta FORTRAN 77 valodā. Tā kā heterociklisko savienojumu absorbcijas spektri ir nesimetriski [68, 69], to individuālo smaīļu formu aprakstīšanai tika izmantota normēta bi-Gausa funkcija [70]. *E*-izomēra spektra gadījumā smaīles priekšējai fronteī tika izvēlēts

vidējais kvadrātiskais platums 30 nm, aizmugurējai fronteī - 24 nm; Z-izomēram atbilstošās vērtības bija attiecīgi 30 un 26 nm.

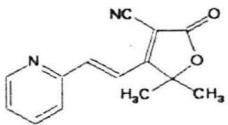
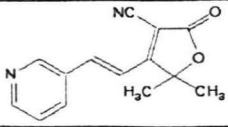
3. γ - Un δ -laktonu aril (hetaril)atvasinājumu bioloģiskā aktivitāte [16, 17, 19, 21, 22, 71]

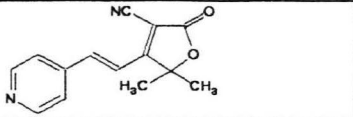
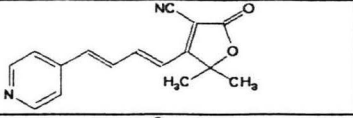
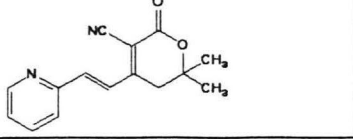
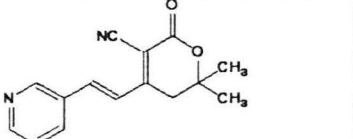
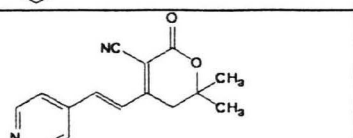
No literatūras ir zināms, ka laktonu atvasinājumiem piemīt antibiotiskā, baktericīdā un kardiotoniskā aktivitāte [1-3]. Vairums jaunākās paaudzes kardiotonisko preparātu satur arī N-heterociklisko savienojumu fragmentus [4]. 2(3H)-Furanoniem ir atrasta pretvēža aktivitāte [5-10, 72], kā arī literatūrā norādīta to inhibējošā iedarbība uz piena dziedzeru neoplāziju un neoplāzijas inhibitora – glutation-s-transferāzes aktivitātes palielināšanas efektu [6-9]. Pretvēža aktivitāte ir konstatēta arī stilbēnu rindas atvasinājumiem ar dažādiem aizvietotājiem [73, 74].

3.1. Laktonu kardiovaskulārā aktivitāte

Iegūtie laktona ciklu saturošie savienojumi kopā ar Dr. N. Vereteņņikovu tika pētīti, izmantojot Organiskās sintēzes institūtā izstrādāto ekspertsistēmu OREX 95 [75, 76], un tiem tika prognozēta kardiovaskulārā un pretvēža aktivitāte. Šo pētījumu rezultātā bija atrasti deskriptori (struktūrfragmenti), kuri ir saistīti ar noteikta veida bioloģisko aktivitāti. Struktūras un aktivitātes mijiedarbības analīze ar OREX ekspertsistēmu parādīja, ka sintezētajiem savienojumiem **12-14**, **16**, **25-27** var prognozēt 4 veidu kardiovaskulāro aktivitāti (15. tab.). No iegūtajiem datiem izriet, ka jaunsintezētajiem savienojumiem varētu sagaidīt kardiostimulējošo, vazodilatējošo un antiaritmisko aktivitāti. Laktona ciāno- un karbonilgrupas, kā arī slāpekļa heteroatoms atbilst kardiovaskulārajai aktivitātei.

15. Tabula. Laktonu atvasinājumu kardiovaskulārā aktivitāte

Savienojums	Aktivitāte			
	Kardiostimulējošā	Inotropā pozitīvā	Vazodilatējošā	Antiaritmiskā
12 	+	+	+	+
13 	+	+	+	+

14		+	+	+	+
16		+	+	+	-
25		+	+	+	+
26		+	+	+	+
27		+	+	+	+

16. Tabulā ir uzrādīti deskriptori, kuri nosaka katra veida kardiovaskulāro aktivitāti.

Sešlocekļu laktona fenilatvasinājuma gadījumā tieši pirona **10** molekulas fragmenti ir statistiski nozīmīgi kardiostimulējošai aktivitātei (13. zīm.):

Nitrofenillaktonam **42** varētu prognozēt asinsspiedienu pazeminošu iedarbību.

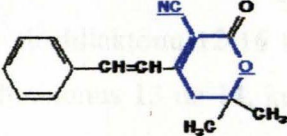
16. Tabula. Kardiovaskulārās aktivitātes deskriptori

Aktivitāte			
Kardiostimulējošā	Inotropā pozitīvā	Vazodilatējošā	Antiaritmiskā
$[=N]-4-[=O]$	$[=N]-4-[=O]$	$[=N]-4-[=O]$	$[=N]-9-[\odot]$
$[=N]-6-[-CH_3]$	$[=N]-6-[-CH_3]$	$[=N]-9-[\odot]$	$[=N]-6-[-O-]$
$[N]-10-[=N]$	$[N]-10-[=N]$	$[N]-10-[=N]$	
$[N]-11-[=N]$	$[N]-11-[=N]$	$[N]-11-[=N]$	
$[N]-12-[=N]$	$[N]-12-[=N]$	$[N]-12-[=N]$	
$[N]-14-[=N]$	$[N]-14-[=N]$	$[N]-14-[=N]$	
$[N]=8=[O]$	$[N]=8=[O]$	$[N]=6=[O]$	
$[N]=\cdot=[O]$	$[N]=5=[O]$	$[N]=7=[O]$	
	$[N]=7=[O]$	$[=N]=\cdot=[O]$	
	$[=N]=\cdot=[O]$	$[=N]-6-[-CH_3]$	
	$[=N]-10-[\odot]$	$[=N]-6-[-O-]$	
		$[N]=8-[=N]$	

Jaunsintezēto savienojumu kardiovaskulārā aktivitāte tika testēta eksperimentāli *ex vivo* uz izolētas truša auss artērijas un *in vitro* uz anestezētiem laboratorijas dzīvniekiem (Dr. M.Vēveris, OSI Medicīniskās ķīmijas nodaļa) [16,17,19, 21, 22]. Šie modeļi tika izvēlēti

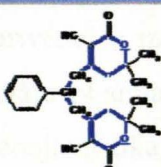
tādā secībā, lai varētu noskaidrot savienojumu varbūtējo antiaritmisko, vazodilatējošo un kardiotionisko aktivitāti.

Prediction: Cardiostimulant



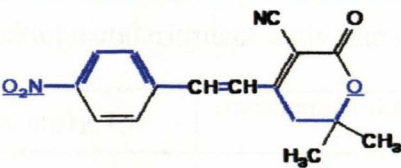
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-=[O]	11	6	0.32	0.96	0.03
[=N]-4-[=O]	20	6	0.17	0.89	0.03
[=N]-6-[CH3]	25	6	0.13	0.85	0.03

Prediction: Cardiostimulant



Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-=[O]	11	6	0.32	0.96	0.03
[=N]-4-[=O]	20	6	0.17	0.89	0.03
[=N]-10-[=N]	2	1	0.14	0.86	0.00
[=N]-6-[CH3]	25	6	0.13	0.85	0.03
[O]-4-[O]	159	18	0.08	0.73	0.08

Prediction: Antihypertensive



Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-6-[O-]	19	9	0.30	0.83	0.01
[=N<]-12-[CH3]	64	24	0.28	0.81	0.03
[=N<]-10-[CH3]	69	24	0.26	0.78	0.03
[O-]-13-[CH3]	83	24	0.22	0.72	0.03
[=N<]-10-[O-]	34	11	0.21	0.72	0.02
[O-]-11-[O-]	38	11	0.19	0.67	0.02

13. Zīm. Aktivitātes prognozēšana ar OREX sistēmas palīdzību.

Total – kopējais savienojumu skaits ar konkrēto deskriptoru datu bāzē; **Active** – aktīvo savienojumu skaits ar konkrēto deskriptoru datu bāzē; **Conf.** – ticamības koeficients, kas parāda zemāko varbūtības līmeni, ar kādu savienojumam patiesi būs konkrētā aktivitāte; **Effic.** – efektivitātes koeficients, kas parāda ar kādu iespējamo lielāko varbūtību savienojumam būs aktivitāte ar konkrēto aktivitātes pazīmi, salīdzinot ar jebkuru citu savienojumu; **Covering** – pazīmes pārklāšanās koeficients, kas parāda to aktīvo savienojumu daļu, kurai ir konkrētā aktivitātes pazīme.

17. Tabulā ir apkopoti dati par hetarillaktonu antiaritmisko skrīninga testu un akūto toksicitāti uz pelēm. Pētāmo savienojumu akūtā toksicitāte bija zema (LD_{50} virs 400 mg/kg), un tikai savienojumu **14** (LD_{50} 180mg/kg) un **15** (LD_{50} 200mg/kg) akūtā toksicitāte ir salīdzināma ar to, kas ir lidokaīnam (LD_{50} 238 mg/kg) – par standartu izmantotajai antiaritmiskajai vielai. Pieclocekļu piridillaktonu **12-16** toksicitāte bija līdzīga to sešlocekļu analogiem, izņemot 3- un 4-piridilfuranonus **13** un **14**, kuru toksicitāte bija aptuveni 2 reizes augstāka. Piridilaizvietotāju aizstāšana ar hinolilgrupu uzrādīja nedaudz mazāku toksicitāti (skat. 17. tab. **14,19, 27, 28**).

Hetarilatvasinājumi **14, 15** un **28** kuru injicēšanas deva bija 15 un 30 mg/kg, izraisīja statistiski nozīmīgu ar $CaCl_2$ inducētu aritmijas kavēšanu. To aktivitāte bija augstāka, bet toksicitāte zemāka nekā standartvielai – medikamentam prokaīnamīdam. Furanona rindas hetarillaktona ar 4-piridilaizvietotāju **14** antiaritmiskā aktivitāte bija izteiktāka.

Salīdzinoši aktīvākie savienojumi tika pētīti arī uz anestezētām žurkām. 18. Tabulā ir parādīts, ka šie piridilfuranoni samazināja dzīvnieku bojāeju, taču šis samazinājums bija mazāk izteikts nekā lidokaīnam. Savienojums **14** (deva 1 mg/kg i.v.) arī aizsargāja no ventrikulāriem sirds ritma traucējumiem.

17. Tabula. Piridillaktonu antiaritmiskā aktivitāte un akūtā toksicitāte

Savienojums	Deva, mg/kg, i.p.	Antiaritmiskā aktivitāte, Y/N ^a	Akūtā toksicitāte LD_{50} , mg/kg, i.p.
12	30	1/5	> 400
	90	2/5	
13	30	1/5	> 400
	90	1/5	
14	15	3/5*	180 (138.5-234)
	30	3/5*	
15	15	1/5	200 (153.8-260)
	30	2/5	
16	15	3/5*	480 (347.8-662.4)
	30	2/5	
	90	2/5	
19	30	1/5	>600
	90	2/5	
25	30	1/5	> 400
	90	2/5	
26	30	1/5	> 400
	90	1/5	
27	30	1/5	> 400
	90	1/5	
28	15	1/5	>600
	30	3/5*	
	90	2/5	

42	30 90	1/5 1/5	≥600
Prokaīnamīds	30 90	1/5 3/5*	360 (257-504)
Lidokaīns	15 30	2/5 4/5*	238 (180.3-314)
Kontrole		0/10	

^a Y – no aritmijām aizsargāto dzīvnieku skaits;

N – kopējais dzīvnieku skaits;

* p < 0.05 - pret kontroli

Pētot savienojumu varbūtējo vazodilatējošo aktivitāti, tika konstatēts ka, piridilfuranona 4-izomēram **14** piemīt salīdzinoši izteiktāka antiaritmiskā aktivitāte, taču tas arī ir vistoksiskākais no pētītajiem savienojumiem (17. un 18. tab.).

Gandrīz visi testētie nepiesātinātie γ - un δ - laktonu hetarilatvasinājumi izraisīja vairāk vai mazāk ievērojamu iepriekš kontraktētas truša auss artērijas atslābumu (19. tab.). Savienojums **16** parādīja ievērojamu vazodilatējošu aktivitāti, turpretī piridillaktons **12** demonstrē vazodilatēšanas/vazosaspiešanas 2 fāzes, bet **13** parāda asinsvadu sašaurināšanas tendenci. Šajā testā sešlocekļu laktoniem (**25-27**) bija ievērojami spilgtāka vazodilatējošā aktivitāte nekā to pieclocekļu analogiem (**12-14**), kā arī **25** (2-piridil) bija aktīvāks par **26** un **27** (3- un 4-piridilizomēri) savienojumiem. Mēs konstatējam, ka piridillaktonu rindas 2-piridilaizvietotie savienojumi ir selektīvāki vazodilatori, salīdzinot ar 3- un 4-piridilaizvietotajiem. Savienojumi **16**, **19** un **28** izraisa ievērojamu vazodilatāciju koncentrācijā 50 μ M (**16** ir visaktīvākais).

18. Tabula. Savienojumu **13** un **14** aizsardzības izpēte pret aritmijām

Savienojums	Deva, mg/kg, i.v.	Aritmijas pakāpe, M \pm SD	Izdzīvojušie dzīvnieki, %
13	0.3	3.3 \pm 0.4	20
	1.0	3.0 \pm 0.5	40
	3.0	2.8 \pm 0.5	60*
14	0.3	2.9 \pm 0.5	40
	1.0	2.3 \pm 0.3*	60*
	3.0	2.6 \pm 0.5	60*
Lidokaīns	0.3	3.0 \pm 0.4	20
	1.0	2.1 \pm 0.3*	60*
	3.0	1.8 \pm 0.4*	80*
	—	3.8 \pm 0.5	0

* p < 0.05 - pret kontroli.

19. Tabula. Pētīto savienojumu vazodilatējošā aktivitāte

Savienojums	Koncentrācija, μM	Vazodilatācija ^a , %
12	10	5÷(-3)
	50	10÷(-5)
13	10	-2
	50	-8
14	10	-3
	50	-5
16	10	30*
	50	50*
19	10	20
	50	30*
25	10	12
	50	27*
26	10	15
	50	20
27	10	2
	50	15
28	10	19
	50	32*
42	10	5
	50	15
Papaverīns	1	8
	10	35*
	50	76*
Fizioloģiskais šķīdums	—	0
Šķīdinātājs	—	8

^a pozitīva vērtība nozīmē vazodilatāciju; negatīva – asinsvadu sašaurināšanu;

* $p < 0.05$ – pret kontroli.

Furanona un piranona (**14**, **27**) 4-piridilaizvietotāja aizstāšana ar 4-hinolilgrupu (**19**, **28**) paaugstina vazodilatējošās īpašības, turpretī furanona un piranona piridilatvasinājumiem, kā arī nitrofenilpiranonam **42** nepiemīt vērā ņemama vazodilatējošā aktivitāte.

Hetarillaktonu kardiotoniskās un vazodilatējošās īpašības tika pētītas arī eksperimentos uz anestezētiem kaķiem. Hemodinamisko parametru izmaiņu maksimums tika reģistrēts 1 līdz 5 min pēc i.v. vielu ievadīšanas. Iegūtie rezultāti ir parādīti 20. tabulā.

Piridillaktoniem **13** un **14** tika konstatēta ievērojama kardiotoniskā aktivitāte. Nepiesātinātais 4-piridillaktone **14** (deva 0,5 mg/kg) paaugstināja kreisā sirds kambara sistolisko spiedienu par 30%, bet saraušanās spēju par 32% un vidējo arteriālo asinsspiedienu par 18%. Kā pozitīvs moments jāatzīmē, ka sirds saraušanās biežums palika nemainīgs. Pozitīvs kardiotoniskais efekts augstāk minētajiem piridillaktoniem tika novērots arī devā 0,1-2,0 mg/kg, tāpat piridilfuranoni **13** un **14** izraisīja arī asins plūsmas ātruma pieaugumu

artērijās, bet šis pieaugums korelēja ar asinsspiediena izmaiņām. Piranona nitrofenilaizvietotā atvasinājuma **42** vazodilatējošais efekts bija līdzīgs furanona un piranona pīridilaizvietotajiem atvasinājumiem.

20. Tabula. Hemodinamiskie efekti. Rezultāti uzrādīti % attiecībā pret kontroles izejdatiem

Savienojums	Deva, mg/kg, <i>i.v</i>	MABP ^a	HR ^a	LVSP	dP/dt	FBF ^a	CBF ^a
12	1.0	5	0	—	—	—	12
	3.0	-20±5	-5	—	—	—	-5±12
13	0.1	0	-5	6	8	0	0
	0.5	12	3÷(-10)	23	26	10	12
	2.0	29	5	45	33	12	22
14	0.1	3	-2	10	15	-5	3
	0.5	18	0	30	32	12	16
	2.0	30	6	50	38	15	20
26	0.1	0	0	0	0	0	0
	0.5	0	0	0	5	0	3
	2.0	6	-3	5	8	5	5
27	0.1	-3	0	0	0	0	0
	0.5	5	0	5	7	0	6
	2.0	10÷(-5)	5÷(-5)	7	10	5÷(-5)	3
Verapamils	0.02	-8	-5	-3	-3	18	15
	0.1	-35	-12	-9	-16	45	80

^a MABP – vidējais arteriālais asinsspiediens; HR – sirds saraušanās biežums minūtē ; LVSP – kreisā sirds kambara sistoliskais spiediens; dP/dt – kreisā sirds kambara saraušanās spēja; FBF – femorālās artērijas asins plūsma; CBF - miega artērijas asins plūsma; Hemodinamiskie parametri ir uzrādīti % – izmaiņas lielums pirms un pēc savienojuma ievadīšanas; pozitīva vērtība nozīmē paaugstināšanos; negatīva – samazināšanos.

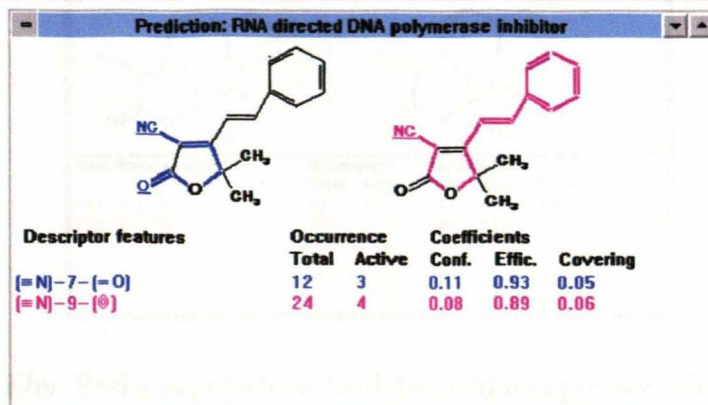
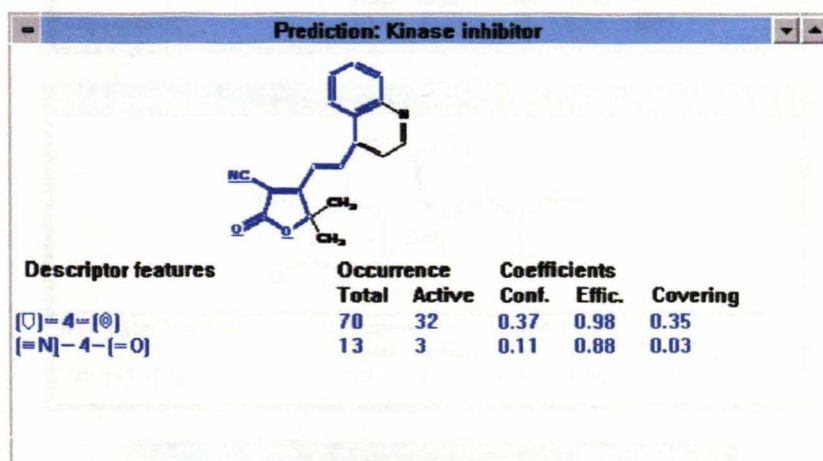
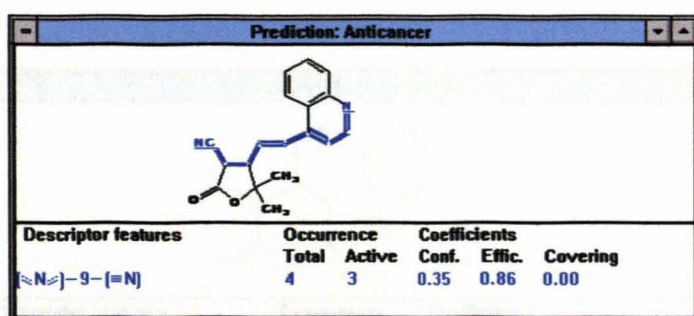
Bioloģiskā testēšana tika veikta, izmantojot metodes, kas aprakstītas publikācijās [76-82].

3.2. Citotoksiskās īpašības

Japāņu autori ir noskaidrojuši, ka sintētiskais retinoīds 5-hidroksi-4-(2-feniletēnil)-2(5H)-furanons varētu būt ļoti perspektīvs preparāts zarnu neoplāzijas ārstēšanai [84]. Pretvēža aktivitātes pozitīvu prognozi sintezētajiem fenil- un hetarillaktonu atvasinājumiem mēs iegūstam arī, izmantojot OREX ekspert-sistēmu. Prognozes rezultātā izrādījās, ka furanona hinolilatvasinājumam **19** pretvēža aktivitāti nosaka deskriptors, kura sastāvā ietilpst laktona un pīridīna gredzena fragmenti (14. zīm.).

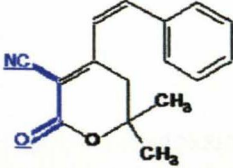
Fermenta kināzi inhibējošās īpašības varētu būt raksturīgas savienojumiem, kuru molekulā benzola un laktona gredzeni atrodas savstarpēji noteiktā attālumā: laktona un benzola gredzeni ar zināmu varbūtības pakāpi varētu norādīt uz savienojumu polimerāzi inhibējošo aktivitāti.

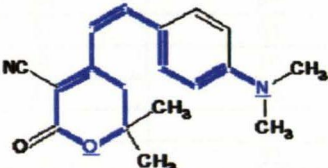
Tika konstatēts, ka sešlocekļu laktona fenilatvasinājumiem varētu būt arī raksturīga pretvēža aktivitāte. Ar noteiktu varbūtības pakāpi var teikt, ka šo savienojumu iedarbības mehānisms realizējas, inhibējot RNS sintēzi, un ka atbilstošajās sistēmās darbojas audzēja nekrozes faktors (15. zīm.).

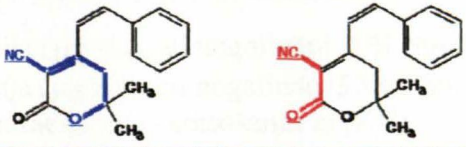


14. Zīm. Pretvēža aktivitātes prognozēšana ar OREX sistēmas palīdzību.

Norādītie fakti deva pamatu sintezēto savienojumu eksperimentālajiem pētījumiem. 30 sintezētie laktonu hetaril- un fenilatvasinājumi tika testēti uz sekojošām ļaundabīgo audzēju šūnu līnijām: MG-22A (peļu hepatoma), B16 (peļu melanoma) un Neuro 2A (peļu neuroblastoma) (Dr. I. Šestakova, OSI Medicīniskās ķīmijas nodaļa) [45, 71]. Savienojumu citotoksiskās īpašības tika pētītas uz monoslāņu audzēju šūnu kultūrām atbilstoši aprakstītajai metodikai [85]. Dzīvo šūnu daudzumu noteica ar divām neatkarīgām kolorimetriskajām metodēm: pēc šūnu membrānu krāsojuma intensitātes ar kristālvioleto (KV) un mitohondriālo enzīmu krāsojuma intensitātes ar 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolija bromīdu (MTT), kas raksturo to oksidēšanās-reducēšanas spējas intensitāti.

Prediction: Kinase inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-4-[=O]	13	3	0.11	0.88	0.03

Prediction: RNA synthesis inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[>N-]-7-[O]	13	1	0.03	0.95	0.12

Prediction: Tumor necrosis factor inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-6-[O-]	12	1	0.03	0.91	0.06
[=N]-4-[O]	13	1	0.03	0.91	0.06

15. **Zīm.** Sešlocekļu laktona fenilatvasinājumu pretvēža aktivitātes prognozēšana ar OREX sistēmas palīdzību.

Citotoksisko pētījumu mērķis bija noteikt sintezēto savienojumu spēju nomākt audzēju šūnu augšanu *in vitro*, kā arī noskaidrot to aktivitāti slāpekļa oksīda radikāļu (NO[•]) sintēzē šūnu iekšienē. Slāpekļa oksīda radikāļu paaugstināta koncentrācija ir šūnu bojāejas iemesls [87]. Svarīgākie rezultāti, kas iegūti izmantojot audzēju šūnu līniju MG-22A, ir apkopoti 21. tabulā.

Sakarība struktūra-citotoksicitāte uz MG-22A šūnu līniju parāda, ka pieclocekļu cikliskais laktons **19**, salīdzinot ar tā sešlocekļu ciklisko analogu, **28** ir pārāks, turklāt furanonam **19** piemīt arī audu specifiskums Neuro 2A šūnas gadījumā (TD₅₀ – KV=1 µg/ml; TD₅₀ – MTT = 3,3 µg/ml) (22. tab.). Aktivitāte ievērojami krītas apmainot 4-hinolilgrupu ar 2-hinolilgrupu (savienojumi **19** un **17**).

21. Tabula. Nepiesātināto laktonu citotoksicitāte *in vitro* un NO[•] ģenerēšanas spēja uz MG-22A (peļu hepatoma) šūnām

Savienojums	TD ₅₀ (KV) ^a	TD ₅₀ (MTT) ^b	NO ^{•c} 100% KV
12	49	89	18
17	71	65	26
19	8	10	138
25	44	56	300
28	36	60	200
42	5	33	21
43	6	17	800
44	58	75	17
46	28	42	50
48	34	32	50
52	52	58	300

^a Koncentrācija (µg/ml), lai nogalinātu 50% šūnu (krāsošanās ar KV);

^b Koncentrācija (µg/ml), lai nogalinātu 50% šūnu (krāsošanās ar MTT);

^c NO[•] koncentrācija (%) (krāsošanās ar (KV)).

Salīdzinot iegūtos TD₅₀ lielumus savienojumam **19** uz dažādiem audzēju tipiem, aktivitāte samazinās secībā: Neuro2A>MG-22A>B16 (22. tab.).

22.Tabula. Savienojuma **19** citotoksiskā aktivitāte uz dažādu šūnu līnijām

Šūnu līnijas ^a								
MG-22A			Neuro2A			B16		
TD ₅₀ (KV)	TD ₅₀ (MTT)	NO [*] 100%KV	TD ₅₀ (KV)	TD ₅₀ (MTT)	NO [*] 100%KV	TD ₅₀ (KV)	TD ₅₀ (MTT)	NO [*] 100%KV
8	10	138	1	3.3	82	46	46	41

^a Apzīmējumus sk. 21. tabulā.

Četri sintezētie laktoni **25**, **28**, **43** un **52** zemā koncentrācijā ievērojami stimulē NO• biosintēzi šūnās. No šiem savienojumiem augstākā stimulējošā aktivitāte piemīt sešlocekļu laktona 4-hlorfenilvinil atvasinājumam **43** (800%, krāsošanās ar kristālvioleto) un ar to var izskaidrot tā augsto kardiovaskulāro aktivitāti [22]. No citotoksisko pētījumu rezultātiem var secināt, kā savienojumiem **19**, **42** un **43** ir labs citotoksisks efekts.

4. Eksperimentālā daļa

¹H KMR spektri ir uzņemti ar *Bruker WH/DS* (90 MHz) un *Varian 200 Mercury* spektrometriem, kā šķīdinātājus izmantojot CDCl₃, DMSO-d₆ vai CDCl₃/DMSO-d₆, 2:1, un tetrametilsilānu (TMS) kā iekšējo standartu.

Masspektri ir reģistrēti ar *MS-50(Kratos)* masspektrometru, elektrontrieciena jonizācijas enerģija 70 eV. Masspektri ātrās atomu bombardēšanas apstākļos reģistrēti kā jonu avotu izmantojot *Ion Tech FAB 11 NF*, jonizējošā gāze - argons, matrica - tioglicerīns.

UV-spektri reģistrēti ar spektrofotometru *CΦ-46 (JOMO)* etanola šķīdumā.

Kušanas punkti noteikti uz *Boetius* kušanas galdiņa un nav koriģēti.

Elementārā analīze veikta ar *Elemental Analyzer Carlo Erba 1108* aparātu.

Reakcijas produktu sastāvu un tīrības pakāpi noteica ar AEŠH metodi, izmantojot hromatogrāfu *GILSON-303*, firmas *Waters* kolonnu (3,9x 150 mm), kas piepildīta ar sorbentu *Nova-Pack Silica* un *115 UV* detektoru ($\lambda = 254\text{nm}$). Eluenta (etilacetāts - heksāns, 1:1) patēriņš - 1 ml/min. Analizējamo šķīdumu paraugus (koncentrācija 0,1-1,0 mg/ml) ievadīja ar *Rheodyne 7125* injektora palīdzību (ievadāmais tilpums 10 -50 μl); tos pirms analīzes uzglabāja tumša stikla pudelītēs.

Plānslāņa hromatogrāfiskā analīze veikta izmantojot *Silufol UV-254* plates, eluenti heksāns-etilacetāts, 1:1 un benzols-acetons, 3:1.

Vispārīga aril(hetaril) γ - un δ -laktonu atvasinājumu sintēzes metodika.

Kolbā ar atteces dzesinātāju pulverī saberzdam nātrija hidroksīdam pievieno atbilstošu daudzumu karbaldehīda (1-7; 32-40), piranona (8-10), kā arī etanolu. Enerģiski maisot ar magnētisko maisītāju, reakcijas masu 5 min laikā uzsilda līdz viršanai un vāra 4 stundas, vai iztur istabas temperatūrā. Reakcijas gaitā parasti vispirms no karsta šķīduma izgulsnējas Mihaeļa tipa pievienošanās produkts, ko nofiltrē neatdzesējot reakcijas maisījumu. Krotonās kondensācijas produkti gandrīz vienmēr izgulsnējas, atdziestot reakcijas šķīdumam. Abu reakcijas produktus pārkristalizē no etanola. Sintezēto savienojumu raksturojums ir parādīts 1.- 4. un 8.-10. tabulās.

Lai noteiktu reālos produktu iznākumus, reakcijai beidzoties, masu atdzesē līdz istabas temperatūrai un iztvaicē šķīdinātāju. Atlikumu izžāvē gaisā līdz nemainīgam svaram, saberž viendabīgā pulverī un analizē hromatogrāfiski.

Kvantu ķīmiskie aprēķini veikti ar pusempīrisko AM1 metodi, izmantojot *MOPAC 5* [28] un *MOPAC 6* [46] programmas. Reaģentu, reakcijas produktu un reakcijas sistēmas ģeometrisku parametru pilna optimizācija veikta PRECISE līmenī. Molekulāro sistēmu dizains un vizualizācija veikti izmantojot programmas *Jmol* [47] un *ChemCraft* [48].

5. Secinājumi

1. Kondensējot 3-ciāno-4,5,5-trimetil-2(5H)-furanonu, 3-karbetoksi-4,5,5-trimetil-2(5H)-furanonu un 3-ciāno-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)-piranonu ar aril(hetaril)-aldehīdiem NaOH klātbūtnē sintezēti jauni nepiesātināti *E*-konfigurācijas γ - un δ -laktonu atvasinājumi. Kondensācijas reakcija notiek netradicionāli: rodas gan krotonās kondensācijas, gan Mihaeļa tipa pievienošanās produkti.
2. Kondensācijas reakcijas mehānisma teorētiskā analīze ar pusempīrisko kvantu ķīmisko AM1 metodi parāda, ka abu tipu reakcijas produktu veidošanās var notikt no viena un tā paša starpprodukta.
3. Dienas gaismas iedarbībā hetaril(aril)vinilatvasinājumu šķīdumos notiek *E*→*Z* fotoizomerizācija. Kā modeļsavienojumu izmantojot 6,6-dimetil-4-(4-nitrofenilvinil)-3-ciāno-(5,6-dihidro)-2(2H)-piranonu, ar kvantu ķīmisko pusempīrisko AM1 metodi, konstatēts, ka pamatstāvoklī *E*- izomērs ir termodinamiski stabilāks nekā *Z*- izomērs. *E*-*Z* fotoizomerizācijas process, iespējams, notiek zemākajā ierosinātajā singleta stāvoklī S_1 .

4. Ar OREX ekspertsistēmu jaunsintezētajiem γ - un δ -laktonu atvasinājumiem prognozēta pretvēža un kardiostimulējošā aktivitāte.
5. Sintezētie piridil- un hinolillaktoni izraisa ievērojamu aizsargāšanu pret aritmiju, kas inducēta ar CaCl_2 . Aktīvākie savienojumi ir: 5,5-dimetil-4-(4-piridilvinil)-3-ciāno-2(5H)-2-furanons un 6,6-dimetil-4-(4-hinolilvinil)-3-ciāno-(5,6-dihidro)-2(2H)-piranons. Augstākā vazodilatējošā aktivitāte bija 5,5-dimetil-4-[4-(4-piridil)-1',3'-butadienil]-3-ciāno]-2(5H)-furanonam.
6. Eksperimentālie pētījumi *in vitro* uz peļu audzēju šūnu kultūrām rāda, ka 3-ciāno-5,5-dimetil-4-(4-hinolilvinil)-2(5H)-furanonam, 3-ciāno-6,6-dimetil-4-(4-nitrofenilvinil)-(5,6-dihidro)-2-piranonam ir labs citotoksiskais efekts. 3-Ciāno-6,6-dimetil-4-(4-hlorfenilvinil)-(5,6-dihidro)-2-piranonam ir labs citotoksiskais efekts un augstākais NO⁻ ģenerācijas līmenis.

6. Literatūras saraksts

1. Avetisyan A. A., Tokmadzhyan G. G., *Chem. Heterocycl. Compds.* 1987, **23**, 595.
2. Cavalitto Ch. J., Haskall H. T., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1991.
3. Shaw E. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 2510.
4. Южаков С. Д., Мастафанова Л. И., Машковский М. Д., Яхонтов Л. Н., *Хим.-Фарм. Ж.*, 1992, **26**, 4.
5. Wattenberg L. W., Lam L. K. T., Fladmoe A. V., *Cancer Res.*, 1979, **39**, 1651;
6. Joannou J. M., Wilson A. G. E., Anderson M. W., *Cancer Res.*, 1982, **42**, 1199;
7. Sparnins V. L., Wattenberg L. W. J., *Natl. Cancer Inst.*, 1981, **66**, 769; *C. A.* 1981, **95**, 1606.
8. Sparnins V. L., Chuan Ji, Wattenberg L. W. J., *Natl. Cancer Inst.*, 1982, **42**, 1205; *C. A.* 1982, **96**, 178894.
9. Sparnins V. L., Venegas P. L., Wattenberg L. W. J., *Cancer Res.*, 1982, **68**, 493; *C. A.* 1982, **96**, 210536.
10. Аветисян А. А., Меликян Г. С., Сагомоян С. А., *Биол. Журн. Армении*, 1989, **42**, 959.
11. Аветисян А. А., Галстян А. В., Меликян Г. С., Сагомоян С. А., *Биол. Журн. Армении*, 1989, **42**, 1006.

12. Меликян Г. С., Аветисян А. А., Секерка В., *Биол. Журн. Армении*, 1991, **44**, 271.
13. Marvel C. S., Coleman L. E. ; Scott G. P., *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 1785.
14. Цукерман С. В., Чанг К-С., Лаврушин В. Ф., *ЖОХ*, 1964, **34**, 832.
15. Wachter-Jurcsak N., Radu C., Redin K., *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**, 3903.
16. Veveris M., Jansone D., Leitis L., Shimanska M., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A., *XIIIth Intern. symp. on medicinal chemistry: Abstr.*, Basel, Switzerland, Sept. 13-17, 1992. Basel, 1992, 327.
17. Veveris M., Leitis L., Jansone D., Cirule H., Shimanska M., Vecmane S., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A., *Synthesis and research of physiological active substances: Abstr. of the Meet. of Est., Latv. a. Lith. pharmacologists*, Vilnius, Oct. 16th, 1992. Vilnius: Vilnius Univ. Press, 1992, 99-100.
18. Kruca S., Jansone D., Leite L., Shymanska M., *Workshop Catalysis in Heterocycl. Chem.*, 17 March 1993, Riga: Abstr. - Riga: Latv. Inst. of Organic Synthesis, 1993, 20.
19. Veveris M., Cirule H., Rubina K. , Dirnens V., Jansone D., Lukevics E., Melikyan G., *Chimia*, 1997, **51**, 7.
20. Янсоне Д., Лейте Л., Флейшер М., Попелис Ю., Мажейка И., Лукевиц Э., Меликян Г., Аветисян А., *Химия гетероцикл. соед.*, 1998, 298. [D. Jansone D., Leite L., Fleisher M., Popelis J., Mazheika I., Lukevics E., Melikyan G., Avetisyan A., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1998, **34**, 267-270 (Engl. Ed.)].
21. Leite L., Veretennikova N., Kudryashova V., Jansone D., Veveris M., Lukevics E., *XVth EFMC Intern. Symp. Med. Chem.*, Edinburg, Scotland, 6-10 sept. 1998: Abstr, 1998, P. 97.
22. Leite L., Jansone D., Veveris M., Cirule H., Popelis Y., Melikyan G., Avetisyan A., Lukevics E., *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 859.
23. Melikjan G., Sekerka, V. Sutoris V., Avetysjan A., Achnazarjan A., *Czech. Pat.* 276 523 ,(1992).
24. Liang Liao, Villemin D., *J. Chem. Research (S)*, 2000, 179.
25. Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F. in: *Organic Synthesis in Water*, Ed. Grieco P. A., Blackie Acad. & Professional, London, 1998, 250.
26. Pretsch E., Clerc Th., Simon W., *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, 1989, p. H 210.
27. Сайкс П. *Механизм реакций в органической химии*. Под ред. В. Ф. Травеня. М: Химия, 1991, 448 с.

28. Stewart J. J. P. *Program package MOPAC* (QCPE N 455) version 5. 0.
29. Holtje H. -D., Folkers G. *Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*, VCH:Weinheim, 1997, p. 21.
30. Fleisher M., Jansone D., Leite L. *The First Intern. Electronic Conf. on Synthetic Organic Chemistry*: Proceed. of ECSOC-1, <http://www.mdpi.org/ecsoc-1.htm>, Sept. 1-30, 1997, Poster A0004, CD-ROM edition / Eds. Shu-Kun Lin and Esteban Pombo-Villar, ISBN 3-906980-00-6. Publ. in 1999 by MDPI, Basel, Switzerland (c) 1999 by MDPI
31. Fleisher M., Jansone D., Leite L., Lukevics E. *13th Intern. Conf. on Organic Synthesis (ICOS-13)*, Warsaw, Poland, July 1-5, 2000: Book of Abstr., 2000, 144.
32. Флейшер М., Янсоне Д., Андреева Г., Лейте Л., Лукевиц Э., *Химия гетероцикл. соед.*, 2001, 748. [Fleisher M., D. Jansone D., Andreeva G., Leite L., Lukevics E., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2001, **37**, 688-693 (Engl. Ed.)]
33. Shanno D. F, *Optimiz. J. Theory Appl.*, 1985, **46**, 87.
34. March J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4th edn., New York, 1992.
35. Allen F. A., Kennard O., Watson D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1987, S1.
36. Ингольд К. *Теоретические основы органической химии*, Мир, Москва, 1973, 6.
37. Лейтис Л. Я., Рубина К. И., Гольдберг Ю. Ш., Янсоне Д. П., Шиманская М. В., *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 1980, 469.
38. Лейтис Л. Я., Янсоне Д. П., Сколмейстере Р. А., Попелис Ю. Ю., Гаварс М. П., Шиманская М. В., Маслий Л. К., Никольская Г. С., *Химия гетероцикл. соед.*, 1991, 77.
39. Павлова Л. А., Белгородский В. В., Венус-Данилова Е. Д., *ЖОХ*, 1966, **36**, 1386.
40. Аветисян А. А., Каспарян Б. К., Дзанджапарян А. Н., Дангян М. Т., *Арм. Хим. ж.*, 1983, **36**, 341.
41. Шиманская М. В., Лейтис Л. Я., Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Сколмейстере Р. А., Голендер Л. О., В кн. *Проблемы кинетики и катализа. XIX. Парциальное окисление органических соединений*. Крылов О. В., ред., Наука, Москва, 1985, 175.
42. Achremowicz L., *Synthetic Commun.*, 1996, **26**, 1681.
43. Jansone D., Fleišers M., Kažoka H., Popelis J., Vereteņņikova N., Leite L., Lukevics E., *Latv. ķīm. ž.*, 2004 (iespieš.).

44. Jansone D., Fleisher M., Veretennikova N., Leite L., Lukevics E. *The 9th Electronic Computational Chemistry Conference (ECCC9)*, <http://eccc9.cooper.edu>, March 1-31, 2003.
45. Лейте Л., Янсоне Д., Флейшер М., Кажока Х., Попелис Ю., Веретенникова Н., Шестакова Н., Домрачева И., Лукевиц Э., *Химия гетероцикл. соединений*, 2004, (iespiešana)
46. Stewart J. J. P. *Program package MOPAC (QCPE N 455) version 6*.
47. JMol: <http://www.chem.columbia.edu/~gezelter>.
48. ChemCraft: <http://chemcraft.boom.ru>
49. Янсоне Д., Андреева Г., Флейшер М., Веретенникова Н., Лейте Л., Попелис Ю., Лукевиц Э., *Химия гетероцикл. соединений*, 2003, 1800-1807.
50. Fleisher M., Jansone D., Andreeva G., Leite L., Lukevics E., *Second Intern. Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum*, June 23-27, 2002. Program and Abstracts, Vilnius, 2002, PO19, p. 70.
51. Liu R. S. H., Asato A. E., *Tetrahedron*, 1984, **40**, 1931.
52. Jayathirtha Rao V., Festemacher R. J., Liu R. S. H., *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 1115.
53. Saltiel J, Charlton J. L. In: *Rearrangements in Ground and Excited States*; deMayo P., Ed. . ; Academic Press: New York, 1980; vol. 3, 25.
54. Waldeck D. H., *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 415.
55. Liu R. S. H., *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 555.
56. Dugave C, Demange L., *Chem. Rev.* 2003, **103**, 2475.
57. Nishikawa Sh., Sato M., Kojima H., Suzuki Ch., Yamada N., Inagaki M., Kashimura N., Mizuno H., *J. Agric. Food Chem.*, 1986, **44**, 1337.
58. Штерн Э., Тиммонс К. *Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии*. Мир, Москва, 1974, 51.
59. Рао Ч. Н. Р. *Электронные спектры в химии*. Мир, Москва, 1964, 123.
60. Dewar M. J. S., Zoebish E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107** 3902.
61. *Введение в фотохимию органических соединений*, под ред. Г. О. Беккера, Химия, ЛО, 1976, 273.
62. Барлтроп Дж., Койл Дж. *Возбужденные состояния в органической химии*. Мир, Москва, 1978, 448
63. Турро Н. *Молекулярная фотохимия*. Мир, Москва, 1967, 208

64. Michl J., Bonačić-Kouteck V. *Electronic Aspects of Organic Photochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1990, 475.
65. Horspool W. M in: *Photochemistry*, ed. A. Gilbert, Specialist Periodical Reports, The Royal Society of Chemistry, 1997, Cambridge, UK, vol 28, p. 537.
66. Zerner M. C., Loew G. H., Kirchner R. F., Mueller-Westerhoff U. T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 589.
67. Klabuhn B., Spindler D., Goetz H., *Spectrochim. Acta*, 1973, **29A**, 1283.
68. Antonov L., Nedeltcheva D., *Chem. Soc. Rev.*, 2000, **29**, 217.
69. Кюллик Э. А., Кальюранд М. Р., Коэль М. Н. *Применение ЭВМ в газовой хроматографии*, Наука, Москва, 1978, 127.
70. ArgusLab 3.0 Program. <http://www.planaria-software.com>
71. Leite L., Jansone D., Shestakova I., Domracheva I., Veretennikova N., Lukevics E., Melikyan G. *International Symposium on Medicinal Chemistry*, Barcelona, Spain. September 1-5, 2002, Abstr. 2002, P 336.
72. Chimichi S., Boccalini M., Cosimelli B., Dall'Acqua F., Viola G., *Tetrahedron*, 2003, **59**, 5215.
73. Li-Ming Y., Shwu-Jiuan L., Fen-Lin H., Tsang-Hsiung Y., *Bioorg. Med. Chem Lett.*, 2003, **12**, 1013.
74. Sanghee K., Sun Y. M., Sang K. L., Won-Jea C., *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, **51**, 516.
75. Veretennikova N., Skorova A., Kudryashova V., Rozenblit A., Barkans A., Betinsh Ya., Drboglav V., Gitlina L., Grinfelds Ya., Mellis P., Petersone D., Shatokhin V. *SAR investigation of biologically active compounds using OREX expert system* / In: *QSAR in Environmental Sciences - VII*, Ed. by Fei Chen & Gerrit Schuurmann, Setac/Setac Foundation, 1997, 115-131.
76. Розенблит А., Голендер В. *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств*. Рига, Зинатне, 1983.
77. Ramesh M., Matowe W. C., Akula M. R., Vo D., Dagnio L., Moy Ch. Li-Kwong-Ken, Wolowyk M. W., Knaus E. E., *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 509.
78. Blattner R., Classen H. G., Dehnert H., Doring H. G. *Experiments on isolated smooth muscle preparations*. Hugo Sachs Elektronik KG (BRD), 1980.
79. Wilson S. K., Steinsland O. S., Nelson S. H., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994, **23**, 127.
80. Lukevics E., Veveris M., Dirnens V. *Appl. Organomet. Chem.* 1997, **11**, 805.

81. Yoshidomi M., Sukamoto T., Morita T., Ito K., Nose T. *Arzneim. -Forsch. /Drug Res.* 1982, **32**, 1056.
82. Rees S. A., Tsuchihashi K., Hearne D. J., Curtis M. J. J., *Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, **22**, 343.
83. Veveris M., Syomin R., *Proc. Latv. Zin. Akad. Vēstis. B.*, 1992, N9, 90.
84. Mori H., Yoshimi N., Sugie S., Tanaka T., Morishita Y., Jilong G., Tamai Y., Torihara M., Yamahara J., *Cancer Lett.*, 1992, **66**, 93
85. Freshney P. J. *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Wiley-Liss, New York, 1994, 296.
86. Kerwin J. F., Lankaster F. R., Feldman P. L., *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4343.

7. Promocijas darba pielikums ar publikāciju un konferenču tēžu kopijām

1. Лейтис Л. Я., Рубина К. И., Гольдберг Ю. Ш., Янсоне Д. П., Шиманская М. В. Синтез 4-пиридилакролеина. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.* 1980, N 4, 469-472.
2. Leitis L. Ya., Jansone D. P., Skolmeistere R. A., Popelis Yu. Yu., Gavars M. P., Shimanskaya M. V., Maslii L. K., Nikolskaya G. S. Vinylogs of 4-pyridinaldehyde. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1991, **27**, N 1, 64-66.
3. D. Jansone D., Leite L., Fleisher M., Popelis J., Mazheika I., Lukevics E., Melikyan G., Avetisyan A. Reaction of heterocyclic aldehydes with methyl derivatives of unsaturated γ - and δ -lactones, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1998, **34**, N 3, 267-270.
4. Leite L., Jansone D., Veveris M., Cirule H., Popelis Y., Melikyan G., Avetisyan A., Lukevics E. Vasodilating and Antiarrhythmic Activity of Heteryl Lactones. *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, N10, 859-865
5. Fleisher M., D. Jansone D., Andreeva G., Leite L., Lukevics E. Quantum-chemical modelling of the reaction of 3-pyridinecarbaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2001, **37**, N 6, 688-693.
6. D. Jansone, M. Fleisher, G. Andreeva, L. Leite, J. Popelis, E. Lukevics. Synthesis and photoisomerization of 3-cyano-6,6-dimethyl-4-(4'-nitrophenylvinyl)-5,6-dihydropyran-2-one, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2003, **39**, N12, 1584-1590.
7. D. Jansone, M. Fleišers, E. Kažoka, J. Popelis, N. Vereteņņikova, L. Leite, E. Lukevics. Benzaldehīdu kondensācija ar 3-ciāno-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)-piranonu. *Latv. ķīm. ž.*, 2004 (iespiešanā).
8. Лейте Л., Янсоне Д., Флейшер М., Кажока Х., Попелис Ю., Веретенникова Н., Шестакова Н., Домрачева И., Лукевиц Э. Синтез и цитотоксическая активность фенилпроизводных 6,6-диметил-3-циано-(5,6-дигидро)-2-пирана-нона. *Химия гетероцикл. соед.*, 2004, N6 (iespiešanā).

Referātu tēzes:

1. Veveris M., Jansone D., Leitis L., Shimanska M., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A. Cardiotoxic and antiarrhythmic properties of 3-cyano-4-(4-pyridyl-vinyl)-5,5-dimethyl- Δ^3 -butenolide and its analogues. *XIIth Intern. symp. on medicinal chemistry*: Abstr., Basel, Switzerland, Sept. 13-17, 1992, 327.
2. Veveris M., Leitis L., Jansone D., Cirule H., Shimanska M., Vecmane S., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A. Synthesis and cardiovascular activity of 3-cyano-4-(4-pyridyl-vinyl)-5,5-dimethyl- Δ^3 -butenolide and its analogues. Synthesis and research of physiological active substances: *Abstr. of the Meet. of Est., Latv. a. Lith. pharmacologists*, Vilnius, Oct. 16th, 1992. - Vilnius: Vilnius Univ. Press, 1992, 99-100.
3. Kruca S., Jansone D., Leite L., Shymanska M. Condensation of pyridine aldehydes with methyl derivatives of some aliphatic and cyclic compounds. *Workshop Catalysis in heterocycl. chem.*, 17-18 March 1993, Riga: Abstr. - Riga: Latv. inst. of Organic Synthesis, 1993, 20.
4. Leite L., Veretennikova N., Kudryashova V., Jansone D., Veveris M., Lukevics E. Study of structure-activity relationships in series of pyridyl lactones as cardiotoxic and antiarrhythmic agents. *XVth EFMC intern. symp. Medicinal chemistry*, Edinburg, Scotland, 6-10 sept. 1998: Abstr, 1998, 97.
5. Fleisher M., Jansone D., Leite L. Nucleophilic addition reaction of unsaturated methyl lactones with pyridine aldehydes. *The First Intern. Electronic Conf. on Synthetic Organic Chemistry*: Proceed. of ECSOC-1, <http://www.mdpi.org/ecsoc-1.htm>, Sept. 1-30, 1997, Poster A0004, CD-ROM edition, Eds. Shu-Kun Lin and Esteban Pombo-Villar, ISBN 3-906980-00-6. Publ. in 1999 by MDPI, Basel, Switzerland (c) 1999 by MDPI
6. Fleisher M., Jansone D., Leite L., Lukevics E., Theoretical investigation of 3-pyridinecarboxaldehyde reaction with unsaturated γ -lactone. *13th Intern. Conf. on Organic Synthesis (ICOS-13)*, Warsaw, Poland, July 1-5, 2000: Book of Abstr., 2000, 144.

7. Veretennikova N., Skorova A., Jansone D., Lukevics E., Leite L., Melikyan G. Synthesis and Computer Prediction of the Pharmacological Activity of Aryl γ - and δ -Lactams. *XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry*, Barcelona, Spain, September 1-5, 2002, Abstr. 2002, P 482.
8. Leite L., Jansone D., Shestakova I., Domracheva I., Veretennikova N., Lukevics E., Melikyan G. Synthesis and Antitumor Effect of Aryl (Heteryl) γ - and δ -Lactones. *XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry*, Barcelona, Spain, September 1-5, 2002, Abstr. 2002, P336.
9. Fleisher M., Jansone D., Andreeva G. Leite L., Lukevics E. . Theoretical Investigation of E – Z Photoisomerisation of 3-Cyano-4-(4-nitrophenylvinyl)-6,6-dimethyl-2(2H)-pyranone. *Second Intern. Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum*, June 23-27, 2002. Program and Abstracts, Vilnius, 2002, PO19, p. 70.
10. Jansone D., Fleisher M., Veretennikova N., Leite L., Lukevics E. Quantum Chemical Investigation of the Reaction of 4-Nitrobenzaldehyde with 3-Cyano-4,6,6-Trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone. *The 9th Electronic Computational Chemistry Conference (ECCC9)*, <http://ecc9.cooper.edu>, March 1-31, 2003.

УДК 547.824:542.953.2

Л. Я. Лейтис, К. И. Рубина, Ю. Ш. Гольдберг,
Д. П. Янсоне, М. В. Шиманская

СИНТЕЗ 4-ПИРИДИЛАКРОЛЕИНА

Институт органического синтеза АН ЛатвССР

4-Пиридилакролеин может быть использован как мономер в синтезе полимерных материалов в качестве высокочувствительного реагента на амины, а также и для получения других производных пиридина.

Впервые 4-пиридилакролеин был синтезирован в 1968 году конденсацией 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом в присутствии ионообменной смолы основного характера Амберлита IR-4В [1]. Этот метод позволяет получить 4-пиридилакролеин с выходом всего 0,6% [2]. Позднее был описан многостадийный синтез 4-пиридилакролеина на основе реакции 4-пиридинальдегида с литневой солью 2,4,4,6-тетраметил-5,6-дигидро-1,3-оксазина с выходом 23% [3].

Лучшим с точки зрения выхода 4-пиридилакролеина (62%) является метод, основанный на реакции Виттига [4]. Использование данного метода, однако, осложняется недоступностью фосфорсодержащего компонента реакции и трудностью выделения целевого продукта из реакционной смеси.

С целью создания удобного и перспективного метода синтеза 4-пиридилакролеина изучена реакция конденсации 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы. 4-Пиридинальдегид получают парофазным контактным окислением 4-метилпиридина по методу, описанному в работе [5]. Синтезированный продукт перегоняют, в опытах используют фракцию, кипящую при 84—86°/15 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5371.

Ацетальдегид («ч.»), бензол («х.»), ледяную уксусную кислоту («х.ч.»), морфолин («ч.»), этиловый (в/с) и изопропиловый («ч.») спирты дополнительно не очищают.

ИК спектры снимают в парафиновом масле на спектрометре «UR-20». ЯМР спектр получают на приборе «Брукер WH-90/DS», растворитель дейтерохлороформ, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан.

Синтез. Реакцию проводят в круглодонной колбе, снабженной мешалкой, термометром, капельной воронкой и эффективным обратным холодильником. Начальную концентрацию 4-пиридинальдегида в бензоле варьируют в пределах $5,7 \cdot 10^{-2}$ — $30 \cdot 10^{-2}$ моль/л, молярное отношение 4-пиридинальдегид : ацетальдегид : катализатор — 1 : 1 ÷ 3 : 0,02 ÷ 0,35, температуру — 22—75°.

После окончания реакции растворитель и непрореагировавший 4-пиридинальдегид отгоняют на ротационном испарителе при остаточном давлении 75 мм.

Кубовый остаток охлаждают до 0°. Выпавшие оранжевые кристаллы отфильтровывают и промывают холодным гексаном. Белое кристаллическое вещество, полученное сублимацией при 100°/3—4 мм рт. ст., плавится при 36—37° (лит. [4] т. л. 39—41°).

Найдено %: С 71,81; Н 5,43; N 10,32. C_8H_7NO . Вычислено %: С 72,16; Н 5,30; N 10,52. ИКС cm^{-1} : 1680 (C=O). ЯМР, δ м.д.: 6,80 (1H, *q*, $J=16$ и 7 Гц, H_B); 7,40 (2H, *m*, 3,5-Н пиридинового кольца); 7,43 (1H, *d*, $J=16$ Гц, H_A); 8,68 (2H, *m*, 2,6-Н пиридинового кольца); 9,76 (1H, *d*, $J=7$ Гц, CHO).

4-Пиридилакроленн существует в двух изомерных формах — *цис*- и *транс*- [3]. Величина константы взаимодействия винильных протонов 4-пиридилакроленна, полученного конденсацией 4-пиридинальдегида и ацетальдегида, свидетельствует о том, что в данном случае образуется соединение, имеющее только *транс*-конфигурацию.

Т. пл. оксима 4-пиридилакроленна 144—147° (из бензола), лит. [4] т. пл. 145—150°.

Анализ. Реакцию контролируют при помощи ГЖХ. Неподвижная фаза 10% силиконового эластомера «E-301» и 2,5% реоплекса-400 на хромосорбе «W-AW» (60—80 меш). Температура колонки 40° для анализа ацетальдегида и 170° для 4-пиридинальдегида и 4-пиридилакроленна, температура испарителя 200°, скорость газа-носителя гелия 60 cm^3/min . Время удерживания ацетальдегида 1 мин, 4-пиридинальдегида 2,3 мин, 4-пиридилакроленна 6,4 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первой стадией взаимодействия 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом, по-видимому, аналогично общей реакции альдегидов является альдольное присоединение. Реакции такого типа чаще всего протекают под действием щелочных агентов — щелочей, карбонатов и алкоголятов щелочных металлов, солей вторичных аминов.

Изучение каталитической активности солей органических оснований в реакции конденсации 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом показало, что соль сильного органического основания, например пиперидина (рК 11,2), в данном случае катализирует главным образом побочную реакцию смолообразования, выход 4-пиридилакроленна в ее присутствии составляет всего 10% (табл. 1).

В присутствии другого катализатора реакции альдольного присоединения этилата натрия наблюдается еще более интенсивное осмоление реакционной смеси, а 4-пиридилакроленн образуется в следовых количествах. Более избирательное действие проявляют соли органических оснований средней силы (рК 7—8). Так, в присутствии ацетатов триэтианоламина, N-этилморфолина, морфолина в сравнимых условиях образуется 24—50% 4-пиридилакроленна [6].

При соотношении 4-пиридинальдегид:ацетат морфолина, равном 1:0,1, реакция, согласно данным хроматографического анализа, про-

ходит практически количественно (рис. 1, кривая 1), выход препаративно выделенного 4-пиридилакроленна составляет 60%. Снижение температуры приводит к падению выхода 4-пиридилакроленна (рис. 1, кривая 2). Оптимальная начальная концентрация 4-пиридинальдегида 0,3 моль/л. При повышении концентрации исходных веществ увеличивается смолообразование.

В случае использования в качестве растворителя этилового или изопропилового спиртов выход 4-пиридилакроленна составляет 10—20%.

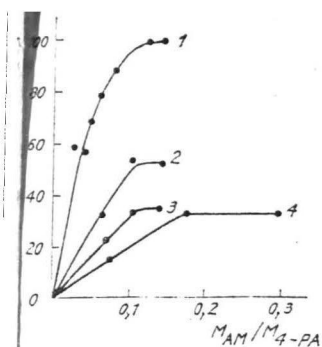
Кинетические параметры

Таблица 1
Конденсация 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом*

Катализатор	Выход 4-пиридилакроленна, %
Ацетат пиперидина	10,0
Ацетат морфолина	50,0
Ацетат морфолина	60,0**
Ацетат N-этилморфолина	41,0
Ацетат триэтианоламина	24,0

Примечание. * Растворитель бензол, $T=75^\circ$, $C_0^{ПА}=0,3$ моль/л, молярное отношение 4-пиридинальдегид:ацетальдегид:катализатор 1:3:0,03, продолжительность реакции 5 часов.

** Молярное отношение 4-пиридинальдегид:катализатор 1:0,1, продолжительность реакции 6 часов.



1. Зависимость выхода 4-пирироленна, определенного хроматически, от молярного отношения катализатора ($M_{ам}$) и 4-пириальдегида ($M_{ПА}$): 1 — 75°, $C_0^{ПА} = 0,3$ моль/л; 2 — 22°, $C_0^{ПА} = 5,7$ моль/л; 3 — 75°, $C_0^{ПА} = 5,6$ моль/л; 4 — 22°, $C_0^{ПА} = 5,6$ моль/л

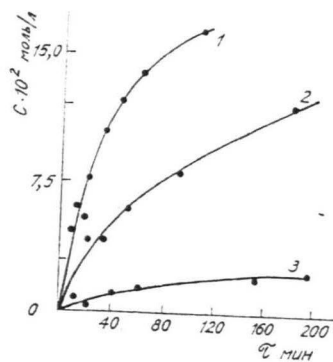


Рис. 2. Кинетические кривые накопления 4-пиридилакроленна. Начальная концентрация 4-пиридинальдегида 0,3 моль/л, ацетальдегида — 0,6 моль/л: 1 — 75°, 2 — 50°, 3 — 30°

ции конденсации 4-пиридинальдегида и ацетальдегида рассчитыва- по накоплению 4-пиридилакроленна (рис. 2). Константы скорости, численные по уравнению второго порядка, удовлетворительно сохра- постоянство (табл. 2). Это позволяет предположить, что из двух стадий процесса (альдольное присоединение 4-пиридинальдегида ацетальдегиду и дегидратация продукта конденсации) лимитирующей ется первая стадия.

температурная зависимость констант скорости в координатах Арре- да имеет линейный характер, коэффициент корреляции 0,99. Най- ная графически энергия активации составляет 15 ккал/моль.

Оптимальные условия для препаративного получения 4-пиридилакро- на: температура 75°, начальная концентрация 4-пиридинальдегида моль/л, молярное отношение 4-пиридинальдегид : ацетальдегид : аце- морфоллина 1 : 1 : 0,1, растворитель бензол, продолжительность син- 6 часов.

Выводы. 1. Изучена реакция конденсации 4-пиридинальдегида с альдегидом. Найдены катализатор (ацетат морфоллина) и оптималь- условия получения 4-пиридилакроленна.
2. Исследована кинетика процесса при 30—75°. Найдено, что поря- изучаемой реакции равен 2, энергия активации 15 ккал/моль. Вы- зано предположение о лимитирующем характере первой стадии ре- ни — альдольного присоединения.

Таблица 2

Кинетические параметры реакции 4-пиридинальдегида с ацетальдегидом

t , °	$K_{II} \cdot 10^3$ л·моль ⁻¹ ·мин ⁻¹	Среднеквад- ратичная ошибка определе- ния, %	E ккал/моль
30	2,0	17,0	15
50	16,0	13,0	
75	54,0	9,0	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Carey J.* — Англ. пат., 1970, 1198221; С. А., 1970, vol. 73, 55981h.
2. *Ellan G. B., Johnson C. D.* — J. Org. Chem., 1971, vol. 36, N 16 pp. 2284—2288.
3. *Davies L. S., Jones G.* — J. Chem. Soc., 1971 (C), N 14, pp. 2572—2576.
4. *Hagedorn I., Hohler W.* — Angew. Chem., 1975, Bd. 87, N 13, S. 486.
5. *Авогс А. А., Глежите Г. В., Лаздыньш И. Я. и др.* — Кокс и химия, 1971, № 8, с. 50—52.
6. *Шиманская М. В., Лейтис Л. Я., Сколмейстере Р. А. и др.* — Способ получения 4-пиридилакролена. Авт. свид. СССР, № 670569, 1977. — Открытия. Изобретения. Промышл. образцы. Товарные знаки, 1979, № 24, с. 78.

L. Leitis, K. Rubina, Yu. Goldberg, D. Jansone,
M. Shymanska

SYNTHESIS OF 4-PYRIDYLACROLEIN

SUMMARY

The condensation of pyridine-4-carboxaldehyde with acetaldehyde has been studied. Morpholine acetate was shown to be an optimum catalyst for the above reaction. The highest yield of 4-pyridylacrolein (60%) was obtained at 75° and initial concentration of pyridine-4-carboxaldehyde in benzene 0,3 mol/l, the molar ratio pyridine-4-carboxaldehyde: acetaldehyde: catalyst being 1:1:0,1. The fact that the reaction proceeds according to the second order kinetic equation allows to suggest that the limiting stage of the process is the aldol condensation. The activation energy was found to be 15 kcal/mol.

Поступило 10. I 1980 года

L. Ya. Leitis, D. P. Yansone, R. A. Skolmeistere,
 Yu. Yu. Popelis, M. P. Gavars, M. V. Shimanskaya,
 L. K. Maslii, and G. S. Nikol'skaya

UDC 547.824:542.953.2

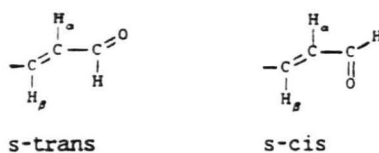
Condensation of 4-pyridinaldehyde and 3-(4'-pyridyl)acrolein with acetaldehyde in the presence of morpholine acetate has given their vinylogs. These compounds have been shown to exist mainly in the trans-conformations.

Unlike unsaturated aromatic carbonyl compounds, the study of the structural features of which has formed the subject of several reports [1-7], the corresponding pyridine compounds have received little attention.

Unsaturated aromatic aldehydes are usually obtained by aldol condensation of carbonyl derivatives of benzene with acetaldehyde in the presence of KOH, followed by dehydration of the resulting aldol [5, 7]. The condensation of pyridinaldehydes with acetaldehyde is more selective when the salt of an organic base, morpholine acetate, is used as catalyst. This afforded the crotonic condensation products 4-pyridinaldehyde (I) with acetaldehyde giving 3-(4'-pyridyl)acrolein (II), and (II) with acetaldehyde giving 5-(4'-pyridyl)penta-2,4-dienal (III). The latter compound (III) was new.

The initial rate of reaction of (I) was 0.15, and of (II) 0.46 mole/(liter·h). It is assumed that in this instance the rate of reaction is limited by fission of the C=O bond in the pyridinaldehyde, the lower rate of reaction of (I) being attributed to the polarizing influence of the carbonyl oxygen in this product being neutralized to a greater extent by the electron-acceptor influence of the pyridine ring. That the C=O bond in (I) is stronger is also shown by the higher frequency of $\nu_{C=O}$ vibrations in (I) as compared with (II) (Table 1).

Compounds II and III may have two isomeric forms:



Comparison of the stereospecific coupling constants between the protons of the carbonyl group and $H_{(\alpha)}$ for (II) and (III) (Table 2) with those for the cis- (2-3 Hz) and trans-conformations (4-9 Hz) of α,β -unsaturated aldehydes and ketones suggests that the aldehydes obtained exist primarily in the s-trans-conformations. This conclusion is supported by the nature of the changes in the screening effects of the α -protons in the aldehyde (II) on changing from the solution in chloroform (ϵ 4.8) to aqueous solution (ϵ 78.5). The difference in the $H_{(\alpha)}$ chemical shifts for solutions with low and high dielectric permeability amounts to 0.32 ppm. By analogy with the specific effect of the reaction field of the solvent on the corresponding protons in α,β -unsaturated aromatic carbonyl compounds [4, 9], it may be concluded that such descreening can only occur for the s-trans-conformer. If the other isomer predominated, then a similar change of solvent should result in the difference in chemical shifts being a negative one. Splitting of the band for the carbonyl group in the IR spectrum of (III) suggests the presence of a certain amount of the s-cis-isomer. With respect to stereoisomerism relative to the double bonds, the $H_{(\alpha)}-H_{(\beta)}$ and $H_{(\gamma)}-H_{(\delta)}$ coupling constants for the aldehydes (II) and (III) (14.5-16.1 Hz) (Table 2) indicate that the crotonic condensation used in the present investigation is stereospecific, leading to the formation of the E-isomers almost exclusively [10]. However, 5-(3'-pyridyl)penta-2,4-dienal obtained, for example, by condensation of 3-pyridinaldehyde with formylallyltriphenylarsonium bromide [11], is a mixture of the (2E, 4E)- and (2E, 4Z)-isomers.

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga 226006. Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, No. 1, pp. 77-80, January, 1991. Original article submitted April 3, 1989.

TABLE 1. IR and UV Spectra of (I-III)

Com- pound	IR spectrum, cm^{-1}				UV spectrum, λ_{max} , nm ($\lg \epsilon$)
	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=O}}-\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{=CH}^*}$	
I	1710	—	—	—	258 (2,85)
II	1680	1600	80	990	208 (2,15), 269 (3,4)
III	1685, 1670**	1605, 1625	80	1015, 990	295 p. 310 (3,5), 320 sh.

*Assigned as in [5].

**Assignment of the $\nu_{\text{C=O}}$ band was based on the absence from the spectrum of the thiosemicarbazone of aldehyde (III) of absorption at these frequencies.

TABLE 2. PMR Spectra of (II) and (III)

Com- pound	Solvent	Chemical shifts, ppm*					SSCC, Hz		
		$H_{(2,6)}$	$H_{(3,5)}$	$H_{(\beta)}$	$H_{(\alpha)}$	CHO	$H_{(\alpha)}-H_{(\beta)}$	$H_{(\beta)}-H_{(\gamma)}$	$H_{(\gamma)}-H_{(\delta)}$
II**	D ₂ O	8.86	8.29	7.90	7.16	9.81	16.1	—	—
	CDCl ₃	8.73	7.43	7.47	6.84	9.80	16.0	—	—
III***	CDCl ₃	8.65	7.35	7.28	6.37	9.68	14.5	11.0	15.0

*For (III): 7.17 (H_{γ}), 6.95 ppm (H_{δ}).

** $-\text{CH}_{(\beta)}=\text{CH}_{(\alpha)}-\text{CHO}$.

*** $-\text{CH}_{(\delta)}=\text{CH}_{(\gamma)}-\text{CH}_{(\beta)}=\text{CH}_{(\alpha)}-\text{CHO}$.

TABLE 3. Characteristic Ions in the Mass Spectra of Unsaturated Pyridine Aldehydes

Com- pound	m/z (I_{rel} , %)*								
	M^+	$M-(H)^+$	$M-(CO)^+$	$M-(CHO)^+$	Py ⁺	A	B	$M-\text{Py}^+$	C
II	133 (100)	132 (38)	105 (25)	104 (56)	79 (40)	78 (54)	—	—	—
III	159 (67)	158 (16)	131 (16)	130 (100)	—	—	103.0540 (29) $\text{C}_8\text{H}_7^{**}$	81.0356 (54) $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^{**}$	77.0400 (41) $\text{C}_8\text{H}_5^{**}$

*A = $M-(\text{CH}=\text{CHCHO})^+$, B = $M-(\text{CHO}-\text{CHN})^+$, C = $M-(\text{CHO})-(\text{CHN})-(\text{C}_2\text{H}_2)^+$.

**The exact masses of these ions were measured.

As a result of the polarization of the double bond by the carbonyl group, and the reduction in electron density at the β -carbon atom, $H_{(\beta)}$ in (II) and (III) resonates at lower field than $H_{(\alpha)}$, as is also the case with cinnamaldehyde [4]. As far as the protons at the second double bond in the aldehyde (III) are concerned, $H_{(\gamma)}$, which is furthest from the ring, resonates at lower field, apparently as a result of the polarizing effect of the heteroatomic nitrogen. In (III), in which the double bond experiences simultaneously the opposing effects of the two electron-acceptor groups, the carbonyl group is the stronger.

It has been shown for aliphatic [2] and aromatic [3] compounds that isomers of this type may be distinguished by the positions of the absorption for C=O and C=C stretching vibrations, the $\nu_{\text{C=O}}-\nu_{\text{C=C}}$ value being $>75 \text{ cm}^{-1}$ for the cis-isomer, while that for the trans-isomer is usually $<75 \text{ cm}^{-1}$. The results shown in Table 1 indicate that the criteria for assessing isomerism in unsaturated heterocyclic aldehydes must be different. In aldehydes (II) and (III), which according to their PMR spectra are the trans-isomers, the differences in these absorptions is 80.

Examination of the UV spectra of the aldehydes (I-III) (Table 1) shows that the introduction of one vinyl group into the molecule results in a bathochromic shift of the absorption maximum by 11 nm, and of the second by 40 nm with a concomitant increase in the intensity of absorption. For their benzene analogs, these values are 38-48 and 30 nm, respectively [3].

The mass spectra of (II) and (III) show strong molecular ions (100 and 67%) (Table 3). The first step in the breakdown of these unsaturated aldehydes under electron impact is removal of an H[•] radical, with ejection of a CO molecules and concomitant removal of a CHO[•] radical. Fragmentation of (II) is similar to that of 3-phenylacrolein [12], but that of (III) differs considerably. For example, the ion with m/z 130 arising on fragmentation of this compound, formed by removal of the aldehyde group, then successively loses HCN (m* = 81.6) and C₂H₂ (m* = 57.6) fragments. Another mode of fragmentation results from rupture of the α-bond in the molecular ion, with the formation of an ion with m/z 81 (m* = 41.26). This indicates that the charge is preferentially located in the side chain of the molecular ion. The absence of nitrogen from the ions with m/z 103.81 and 77 was shown by measurement of their precise masses.

Hence, the redistribution of electron density in the unsaturated pyridinaldehyde with two double bonds substantially affects its mode of fragmentation.

EXPERIMENTAL

The condensations were followed by GLC [13]. Preparative isolation of (III) from the reaction mixture was accomplished by HPLC on a Du Pont 830 chromatograph with a column (150 × 4.6 mm) packed with Silasorb LC-18. The mobile phase was methanol-water (1:1), and the flow rate 2 ml/min. IR spectra were obtained on a Perkin-Elmer 580 B (in Nujol), UV spectra on a Specord UV-VIS (in ethanol), and ¹H NMR spectra on a WH-90/DS (90 MHz). Mass spectra were obtained on a KRATOS MS-25 GC-MS. The precise masses of the ions and metastable ions were measured with a KRATOS MS-50. The ionizing electron energy was 70 eV, and the temperature of the ionizing chamber 200°C.

4-Pyridinaldehyde (I) was obtained by vapor-phase oxidation of 4-methylpyridine [14]. 3-(4'-Pyridyl)acrolein (II) was synthesized as described in [13].

5-(4'-Pyridyl)penta-2,4-dienal (III, C₁₀H₉NO). A solution of 1.4 g (10.5 mmoles) of (II) and 0.16 g (1.1 mmoles) of morpholine acetate in 44 ml of benzene was flushed out for 10 min with an inert gas, and heated to 77-79°C. A solution of 0.7 g (16 mmoles) of acetaldehyde in 3 ml of benzene was added dropwise. The resulting mixture was kept at the temperature indicated for 3 h, then the solvent was removed. The residue was subjected to preparative liquid chromatography to give 0.42 g (25%) of (III) as a yellow crystalline solid, mp 53-55°C.

LITERATURE CITED

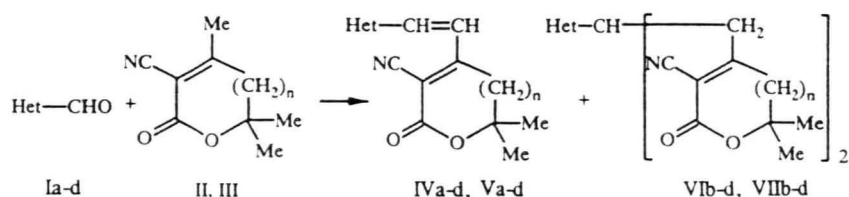
1. W. P. Hayes and C. J. Timmons, *Spectrochim. Acta*, **24A**, 323 (1968).
2. V. I. Savin, Yu. P. Kataev, and I. I. Saidashev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, No. 4, 851 (1972).
3. G. V. Kryshchal', L. A. Yanovskaya, and V. F. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, No. 2, 441 (1973).
4. V. I. Savin, R. G. Gainullina, V. V. Zverev, and Yu. P. Kitaev, *Zh. Org. Khim.*, **11**, 1169 (1975).
5. V. I. Savin, D. D. Churkin, and Yu. P. Kitaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, No. 6, 1264 (1976).
6. S. M. Makin, I. E. Mikerin, O. A. Shavrygina, G. A. Ermakova, and B. M. Arshava, *Zh. Org. Khim.*, **20**, 2317 (1984).
7. V. M. Nikitenko, I. K. Polyakov, and S. B. Tsukerman, *Preparative Methods for Chemical Reagents* [in Russian], All-Union Institute for Chemical Reagents and Specially Pure Chemical Compounds, Moscow (1970), No. 22, p. 142.
8. L. M. Jackman and S. Sternhell, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York (1969), p. 122.
9. V. I. Savin, I. D. Temyachev, and Yu. P. Kitaev, *Zh. Org. Khim.*, **10**, No. 8, 1590 (1974).
10. L. S. Davies, *J. Chem. Soc.*, **36**, 2284 (1971).
11. L. Shi, W. Xia, J. Yang, X. Wen, and Y. Z. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2155 (1987).
12. *EPA/NIH Mass Spectral Data Base*, US Government Printing Office, Washington (1978), Vol. 1.
13. L. Ya. Leitis, K. I. Rubina, Yu. S. Gol'dberg, D. P. Yansone, and M. V. Shimanskaya, *Izv. Akad. Nauk Latv. SSR, Ser. Khim.*, No. 4, 459 (1980).
14. L. Ya. Leitis and M. V. Shimanskaya, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, No. 3, 507 (1967).

REACTION OF HETEROCYCLIC ALDEHYDES WITH METHYL DERIVATIVES OF UNSATURATED γ - AND δ -LACTONES

D. Jansone, L. Leite, M. Fleisher,
J. Popelis, I. Mazheika, E. Lukevics,
G. Melikyan, and A. Avetisyan

Upon reaction of nitrogen-containing heterocyclic aldehydes with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)pyrone, products of crotonic condensation and compounds of the Michael adduct type are formed.

Condensation of aldehydes with unsaturated γ - and δ -lactones makes it possible to obtain new compounds with bactericidal [1] and cardiotoxic [2] properties, and also plant growth stimulators [3-5]. In a more detailed study of this reaction, it was observed that pyridinaldehydes Ib-d, reacting with lactones II and III under base catalysis conditions, along with crotonic condensation products IV and V form compounds of the Michael adduct type VI and VII, independent of the ratio of reagents:



Ia, IVa, Va Het = 2-furyl; Ib, IVb, Vb, VIb, VIIb Het = 2-pyridyl; Ic, IVc, Vc, VIc, VIIc
Het = 3-pyridyl; Id, IVd, Vd, VIId, VIIId Het = 4-pyridyl; II, IVb-d, VIb-d n = 0; III,
Va-d, VIIb-d n = 1

Formation of compounds VIIb-d upon reaction of aldehydes Ib-d with lactone III is observed for any ratio of reagents, including a significant excess of the electrophilic reagent compared with the pyrone. The optimal ratio for the best yield is 1:2 (Tables 1 and 2).

In the PMR spectra of compounds VII there are no signals from olefin protons, but we see characteristic signals from the methylene groups in the 2.9-3.5 ppm region and multiplets from methine protons coupled with protons of the two CH_2 groups at 3.5-3.9 ppm (Tables 3 and 4).

Under electron-impact mass spectroscopy conditions, compounds VII are not very stable. In the mass spectra, we observe ion peaks whose mass numbers correspond to fragments from decomposition of crotonic condensation products of V and lactone III. As an example, in the Experimental section we give the mass spectrum of compound VIIb, in which ions with m/z 254, 239, 210, 195 correspond to decomposition of compound Vb, while ions with m/z 165, 107, and 79 correspond to decomposition of compound III. Probably compounds VII decompose as follows under electron impact and heating:

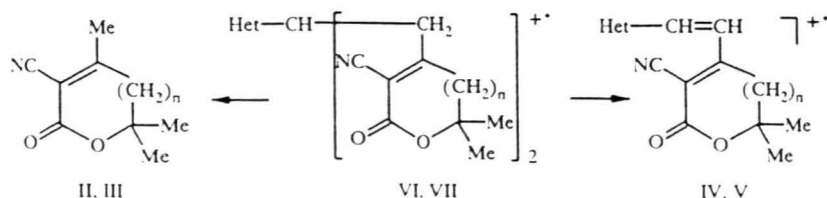


TABLE 3. Parameters of PMR Spectra for Compounds IV in CDCl₃, TMS, δ , ppm (J_{HH} , Hz)

Compound	CH=CH	Furanone CH ₃	Pyridine or furan CH
IVa	6,74 (16,1) 7,56 (16,1)	1,64	6,59 (3,6; 3,6) 4-H; 6,85 (3,0) 3-H; 7,62 (3,6) 5-H
IVb	7,57 (16,4) 7,82 (16,4)	1,71	7,47 5-H; 7,91 3,4-H; 8,71 6-H
IVc	7,71 (16,7) 6,97 (16,7)	1,71	7,43 (9,6; 4,9) 3-H; 7,97 (9,6; 2,0; 1,5) 4-H; 8,62 (9,6; 2,0; 1,6) 6-H; 8,82 (2,0) 2-H
IVd	7,63 (16,5) 7,06 (16,5)	1,70	7,45 (7,3) 3,5-H; 8,75 (7,3) 2,6-H

TABLE 4. Parameters of PMR Spectra for Compounds V and VII, TMS, δ , ppm (J_{HH} , Hz)

Compound	CH=CH	CH ₂ -CH	Pyrone		Pyridine CH
			CH ₂	CH ₃	
Va*	7,07 (15,8) 7,32 (15,8)	—	2,80	1,51	6,55 (3,4; 3,4) 4-H 6,78 (3,4) 3-H 7,59 (3,4) 5-H
Vb†	7,40 (15,4) 7,95 (15,4)	—	2,95	1,55	7,34 H-5; 7,55 4-H 7,80 H-3; 8,70 6-H
Vc‡	7,38 (16,0) 7,77 (16,0)	—	3,15	1,46	7,52 (8,1; 4,7) 5-H 8,23 (8,1; 1,8; 1,6) 4-H 8,65 (4,7; 1,5) 6-H 8,87 (1,8) 2-H
Vd*	7,59 (16,1) 7,20 (16,1)	—	2,87	1,55	7,44 3,5-H 8,73 2,6-H
VIIb‡	—	2,97 (13,2; 5,8) 3,13 (13,2; 9,0)	2,75 (19,2) 2,84 (19,2)	1,19 1,32	7,3...7,4 3,5-H 7,74 (7,5; 7,5; 1,9) 4-H 8,57 (4,8; 1,7; 0,9) 6-H
VIIc*	—	2,95 (13,6; 10,7) 3,10 (13,6; 6,4) 3,53 (10,7; 6,4)	2,32 (19,0) 2,48 (19,0)	1,25 1,30	7,41 (7,7; 4,5) 5-H 7,74 (7,5; 2,2) 4-H 8,48 (2,2) 2-H 8,65 (4,5; 1,5) 6-H
VIIId*	—	2,92 (13,0; 9,5) 3,10 (13,0; 6,0) 3,52 (9,5; 6,0)	2,34 (18,9) 2,47 (18,9)	1,26 1,33	7,24, (7,2) 8,65 (7,2)

*CDCl₃.

†CDCl₃-DMSO-D₆, 2 : 1.

‡DMSO-D₆.

TABLE 5. Characteristics of Anions Formed from Lactones II (A) and III (B) by Reaction with a Catalyst

Studied characteristic	Anion A	Anion B
Charge e on the C atom of CH ₂ ⁻ group,	-0,374	-0,385
Proton affinity, kJ/mole	1145,3	1165,3
Ionization potential, eV	3,593	3,505

The reaction of pyridinaldehydes with the studied lactones is accelerated in the presence of a basic catalyst. Probably the rate of addition is determined by attack by the anion formed upon deprotonation of the methyl groups in the 4 position of lactones II and III.

According to calculations, the negative charge on the C atom of the carbanion formed from pyrone III is higher than the corresponding charge on the carbanion obtained when using a catalyst from methylfuranone II (Table 5). Consequently, methylpyrone should be a more active CH component (compared with methylfuranone) in the studied reaction of nucleophilic

TABLE 1. Characteristics of Synthesized Compounds IV and Temperature of Condensation of Aldehydes I with Lactone II

Compound	Empirical formula	Found, % Calculated, %			mp, °C	Reaction temperature, °C	Yield, %
		C	H	N			
IVa	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	<u>68,11</u> 68,09	<u>4,84</u> 4,87	<u>6,11</u> 6,12	195...196 (Ref. 96 [6])	20	98
IV b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>69,87</u> 69,99	<u>5,01</u> 5,03	<u>11,58</u> 11,66	225...227 (decomp.)	70	92
IV c	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70,02</u> 69,99	<u>5,00</u> 5,03	<u>11,65</u> 11,66	134...135	70	67
IV d	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70,06</u> 69,99	<u>5,02</u> 5,03	<u>11,52</u> 11,66	167...169	70	70

TABLE 2. Characteristics of Synthesized Compounds V and VII and Temperature of Condensation of Aldehydes I with Lactone III

Compound	Empirical formula	Found, % Calculated, %			mp, °C	Reaction temperature, °C	Yield, %
		C	H	N			
Va	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃	<u>68,64</u> 69,12	<u>5,40</u> 5,39	<u>5,78</u> 5,76	157...159	20	78
Vb	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>70,87</u> 70,85	<u>5,54</u> 5,51	<u>11,03</u> 11,02	150...153	20	82
Vc	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>70,77</u> 70,85	<u>5,65</u> 5,51	<u>10,95</u> 11,02	169...173	70	59
Vd	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>71,11</u> 70,85	<u>5,55</u> 5,51	<u>10,99</u> 11,02	168...170	70	61
VIIb	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>68,69</u> 68,72	<u>6,08</u> 6,01	<u>9,95</u> 10,02	182...184	20	65
VIIc	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>68,70</u> 68,72	<u>6,04</u> 6,01	<u>10,09</u> 10,02	192...195	70	64
VII d	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ ·H ₂ O	<u>65,49</u> 65,89	<u>6,08</u> 6,22	<u>9,38</u> 9,60	185...188	20	24

Because of the instability under electron impact, we took the spectra of compounds VII under fast atom bombardment (FAB) conditions, and in all cases we established the presence of quasimolecular MH⁺ ions with *m/z* 420.

Upon condensation of γ -lactone with aldehydes Ib-d under analogous conditions, compounds VI could not be isolated due to their instability and their facile conversion to the corresponding unsaturated compounds IV. But the presence of these compounds in a mixture with crotonic condensation products was established by TLC, PMR, and mass spectroscopy. Thus in the PMR spectra of a mixture of condensation products of aldehydes Ib-d with lactone II, along with signals from olefin protons we detected signals from methine and methylene protons of the CH-CH₂ fragment, while in the mass spectra under fast atom bombardment conditions we recorded ions with *m/z* 392 [MH⁺] and 391 [M⁺].

It is interesting to note that the oxygen-containing heterocyclic aldehyde Ia, reacting with lactones II and III under similar conditions, only forms the crotonic condensation products IVa and Va.

According to literature data [7], compounds of type VII and their analogs VI (derivatives of γ -lactones) may be formed according to a Michael reaction mechanism as a result of addition of a second molecule of nucleophilic reagent at the double bond of compounds IV and V. Results of quantum chemical calculations by the AM1 method showed that for the studied reaction, this mechanism is not very probable due to the unfavorable electron density distribution in molecules of compounds V and V. Judging from the magnitudes of the dipole moments that we calculated, for example, for compounds IVb and Vb (7.248 and 7.184 D respectively), the molecules of these condensation products are strongly polarized. But the presence of a fractional negative charge on both carbon atoms of the vinyl moiety of compounds IV and V (-0.049; -0.133 and -0.067; -0.145) should not promote attack by a second nucleophile anion.

addition. This is supported by the values of the proton affinity and the ionization potentials for anions A and B (Table 5). Probably the indicated characteristics are also the reason for the higher stability of compounds VII compared with compounds VI (formed from methylfuranone).

EXPERIMENTAL

The PMR spectra were recorded on a Bruker WH-90/DS and an AM-360 in the solvents CDCl_3 , DMSO-D_6 , or $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$, 2:1, internal standard TMS. The mass spectra were recorded on an MS-50 (Kratos) spectrometer. The electron impact mass spectra were obtained for ionization energy 70 eV, ionization chamber temperature 200-250°C, and direct injection of the sample into the ion source. The FAB [fast atom bombardment] mass spectra were taken with an Ion Tech FAB 11NF ion source, argon as the ionizing gas, thioglycerin as the matrix. Microanalytical analysis was done on a Carlo Erba Elemental Analyzer 1108. The course of the reaction was monitored by TLC on Silufol UV-254 plates in a benzene-acetone system, 3:1. The purity of the starting materials was determined by GLC on a column with 5% OV-17 and OV-101 on Chromosorb W-HP (80-100 mesh).

The geometry of the compounds and the anions was optimized by the molecular mechanics method. The structures characterized by the lowest energy were used as the starting point for complete optimization of all the geometric parameters by the semi-empirical quantum chemical method AM1. We used the MOPAC 5.0 program [8] included in the LabVision package [9].

Substituted γ - and δ -Lactones IV, V, VI. A solution of one of the aldehydes I (20-40 mmoles), lactone II or III (10-40 mmoles), and NaOH (1.25 mmoles) in 20 ml methanol were stirred at room temperature or at the boiling point for 4 h (6 min for compound IV and 2 h for compound VIc). The reaction mixture was cooled down to room temperature and the precipitate was filtered off. The reaction mixture was acidified with 1 N HCl to pH 5 in order to isolate compounds IVc, d. The condensation products IV, V were recrystallized from ethanol; compounds VII were washed on the filter with alcohol and dried in air. The reaction temperatures, the yields, and the characteristics of the synthesized compounds are given in Tables 1 and 2; the PMR spectra are given in Tables 3 and 4.

The electron impact mass spectrum of compound Vc contains peaks with the following characteristic ions, m/z (intensity, %): 254 (56) $[\text{M}]^+$, 239 (12) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 209 (21) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$, 195 (81) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{CO}_2]^+$, 168 (100) $[\text{M}-\text{CO}-(\text{CH}_3)_2\text{CO}]^+$, 43 (84). In the electron impact mass spectrum of compound VIIc, we observe peaks for the following characteristic ions, m/z (intensity, %): 419 (0) $[\text{M VIIc}]^+$, 254 (6) $[\text{M Vc}]^+$, 239 (1) $[\text{M Vc}-\text{CH}_3]^+$, 210 (1) $[\text{M Vc}-\text{CO}_2]^+$, 195 (6) $[\text{M Vc}-\text{CH}_3-\text{CO}_2]^+$, 168 (20), $[\text{M Vc}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_2]^+$, 165 (2) $[\text{M III}]^+$, 107 (33) $[\text{M Vc}-\text{CO}(\text{CH}_3)_2]^+$, 79 (5) $[\text{M Vc}-\text{CO}]^+$, 43 (100).

The authors would like to acknowledge the Latvian Science Council for financial support (grant 706).

REFERENCES

1. A. A. Avetisyan and G. G. Tokmajyan, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, No. 6, 723 (1987).
2. M. Veveris, D. Jansone, L. Leitis, M. Shimanska, A. Aknazaryan, G. Melikyan, and A. Avetisyan, in: Abstracts, Twelfth International Symposium on Medicinal Chemistry, Basel, Switzerland (1992), p. 327.
3. A. A. Avetisyan, G. S. Melikyan, and S. A. Sagomonyan, *Biol. Zh. Armenii*, **42**, 959 (1989).
4. A. A. Avetisyan, A. V. Galstyan, G. S. Melikyan, and S. A. Sagomonyan, *Biol. Zh. Armenii*, **42**, 1006 (1989).
5. G. S. Melikyan, A. A. Avetisyan, and V. Sekerka, *Biol. Zh. Armenii*, **44**, 271 (1991).
6. G. Melikjan, V. Sekerka, V. Sutoris, A. Avetysjan, and A. Achnazarjan, *Czech Pat.* 276523; *Chem. Abstr.* **120**, 270084 (1994).
7. P. Sykes, *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry* [Russian translation; V. F. Traven' ed.], Fourth Ed., Khimiya, Moscow (1991).
8. J. J. P. Stewart, Program Package MOPAC (QCPE N 455) version 5.0.
9. LabVision (Version 1, 1992), TRIPOS Associates, Inc., 1699 S. Hanley Rd., St. Louis, MO 63144 USA.

Short communication

Vasodilating and antiarrhythmic activity of heteryl lactones

Ludmila Leite^{a*}, Daina Jansone^a, Maris Veveris^a, Helena Cirule^a, Yuris Popelis^a,
Gagik Melikyan^b, Anna Avetisyan^b, Edmunds Lukevics^a

^aLatvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., LV-1006 Riga, Latvia

^bDepartment of Organic Chemistry, Yerevan State University, Yerevan 375049, Armenia

(Received 27 October 1998; revised 22 March 1999; accepted 23 March 1999)

Abstract – A new series of unsaturated γ - and δ -lactones with pyridyl, quinolyl and nitrophenyl substituents (**9**, **10**) have been synthesized by the condensation of unsaturated methyl lactones with heteryl aldehyde or nitrobenzaldehyde in the base-catalysed aldol reaction. The antiarrhythmic, vasodilating and cardiotoxic activities of the synthesized compounds have been studied *in vivo* and *ex vivo*. 3-Cyano-5,5-dimethyl-4-[4'-(4-pyridyl)-1',3'-butadienyl]-2(5H)-furanone (**9e**) displayed a significant vasodilating activity. The antiarrhythmic activity of this compound was higher, but its toxicity lower than that of the procainamide reference drug. Five-membered lactones, particularly 3-cyano-4-(4-pyridylvinyl)-5,5-dimethyl-2(5H)-furanone (**9c**), exhibited a remarkable cardiotoxic activity. The replacement of a pyridyl substituent by a nitrophenyl group in the pyranone derivative did not change the cardiovascular activity and toxicity. © 1999 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

heteryl lactones / antiarrhythmic activity / vasodilating activity / cardiotoxic activity

Introduction

Some of the synthetic and natural compounds containing an unsaturated five-membered lactone moiety exhibit cardiotoxic activity [1]. For example, the heart glycosides contain a γ -lactone unit. On the other hand, it could be noted that the majority of cardiotoxic substances of a novel generation is derived from N-heterocyclic compounds [2]. To determine the role of lactone units and heteryl substituents as pharmacophores responsible for antiarrhythmic and cardiotoxic activity, pyridyl, quinolyl and nitrophenyl derivatives of unsaturated γ - and δ -lactones have been prepared and tested *in vivo* and *ex vivo*.

Chemistry

Pyridyl, quinolyl and nitrophenyl derivatives of unsaturated γ - and δ -lactones were synthesized according to the procedure elaborated for the pyridyl derivatives of furanone and pyranone [3]. Methyl lactones **7** and **8** were

condensed with aldehydes (**1–6**) in the presence of NaOH as a catalyst (*figure 1*). The unusual reactivity of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehyde with γ - and δ -lactones in a base-catalysed aldol reaction was shown earlier [3]. It was found that the synthesis of heteryl lactones **9a–c** and **10a–c** was accompanied by the formation of the [bis(2-oxo-3-cyano-5,5-dimethyl-2(5H)-furan-4-yl)-methyl]-pyridines and [bis(2-oxo-3-cyano-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-4-yl)-methyl]pyridines. To avoid this addition we used a 2-fold excess of pyridine carboxaldehyde. The aldol condensation reaction of aldehydes **4–6** with lactones occurred traditionally and yielded the corresponding unsaturated derivatives of lactones only. Lactone **9d** was synthesized by the reaction of the ethoxycarbonyl derivative of methyl furanone **7b** with aldehyde **2**. The ester was converted into the sodium salt by the additional amount of sodium hydroxide. The reaction of aldehyde **4** with furanone **7a** was carried out in the presence of a catalytic amount of NaOH at room temperature to give furanone **9e** in 21% yield. This was significantly lower than in the case of aldehyde **3** condensation reaction (yield 54%). Raising the temperature did not increase the yield. In all cases the values of

*Correspondence and reprints

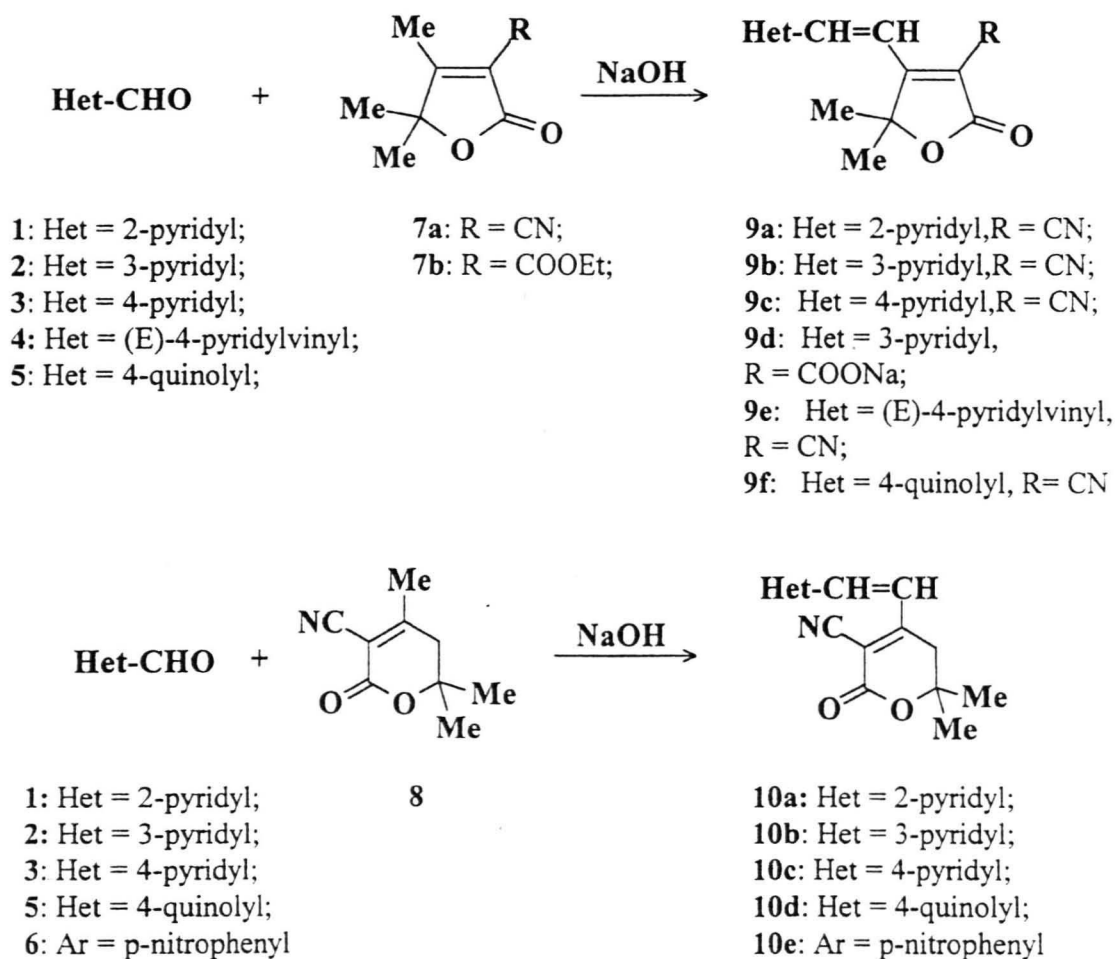


Figure 1. Synthesis of heteroaryl lactones.

spin-spin coupling constants of the double bond CH=CH protons (16–17 Hz) indicated that only *E*- or *E,E*-isomers were isolated. The coupling constant of α,β -protons in chain CH=CH $_{\alpha}$ -CH $_{\beta}$ =CH (compound 9e) equalled 10.7 Hz. A similar value of coupling constant (10.4 Hz) is in agreement with the *E*-isomer of butadiene [4]. To obtain an additional proof for the configuration of the unsaturated synthesized compounds, *E-Z* photoisomerization caused by UV irradiation of the condensation products 9a and 10b, d and e was studied. The isomerization process was controlled by electron absorption spectroscopy. When the solution in ethanol was irradiated with UV light the intensity of the *E*-isomer absorption band at 332–344 nm decreased and a band at 220–285 nm appeared. According to NMR data the formation of the *E*- and *Z*-isomer mixture caused such changes in spectra.

The spin-spin coupling constants of the double bond CH=CH protons in isomers appeared during irradiation and were 11–13 Hz. This means that the compounds described in the present article really have *E*-configuration. The characteristics of the compounds are listed in tables I and II.

3. Results and discussion

The proposed cardiovascular activity of newly synthesized compounds was tested in *ex vivo* experiments on the isolated rabbit ear artery and *in vitro* on anaesthetized laboratory animals. These models were chosen in order not to miss the compounds with antiarrhythmic, vasodilating and/or cardiotonic activities. Table III summarizes the data of the antiarrhythmic screening test and acute

I. Reaction conditions and characteristics of compounds 9 d-f and 10 d and e.

Compound	Reaction temperature (°C)	Reaction time (h)	Yield (%)	M.p. (°C)	Formula ^a
	80	4	52	275-280	C ₁₄ H ₁₂ NO ₄ Na
	80	2	21	161-163	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂
	20	1.5	41	229-230	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂
	20	3	44	222-224 (dec)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂
	80	1.2	61	224-226	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄

compounds were analysed for C, H and N.

ity obtained for heteryl lactones. The acute toxicity he studied compounds was low (LD₅₀ was over mg/kg). Only the acute toxicity of compound 9c (LD₅₀ 180 mg/kg) and 9d (200 mg/kg) was comparable that of lidocaine (LD₅₀ 238 mg/kg). The five-membered pyridyl lactones 9 a-e had a toxicity similar to six-membered analogues except 3- and 4-dylfuranones, the toxicity of which was about 2-fold er than that of the substituted pyranones. The re-ement of pyridyl substituents for a quinolyl group areed slightly less toxic (see 9c and f, 10c and d).

eteryl derivatives 9c, e and 10d injected i.p. in doses 5 and 30 mg/kg caused the statistically significant ection against CaCl₂-induced arrhythmia. Their acy was higher but toxicity lower than that of the rence drug procainamide. The antiarrhythmic activity more marked for heteryl lactones with 4-pyridyl itituent within the furanone series.

ompounds 9b and c were also investigated on anaes-ized rats. It was shown (table IV) that these pyridyl ones decreased the number of animals with lethal ythmia induced by calcium chloride, but to a lower nt than lidocaine. Compound 9c (dose = 1 mg/kg,

i.v.) also protected against ventricular ectopic beats. So, we established that the 4-isomer of pyridyl furanone, 9c, revealed the most pronounced antiarrhythmic activity and the highest toxicity among all compounds studied (table III).

Almost all of the studied heteryl derivatives of unsaturated γ - and δ -lactones caused a more or less marked relaxation of the previously contracted vessels of the rabbit ear (table V). Compound 9e exhibited a pronounced vasodilating activity. At the same time, pyridyl lactone 9a demonstrated two phases of vasodilation/ vasoconstriction but 9b showed a trend towards vasoconstriction. In this test, six-membered lactones (10a, b and c) possessed more pronounced vasodilation than five-membered ones (9a, b and c) and 10a (2-pyridyl) was more active than 10b and c (3- and 4-isomers). In the series of pyridyl lactones, we found a tendency of 2-pyridyl substituents to induce a more selective vasodilation in comparison with 3- and 4-pyridyl substituents, as already stated with calcium channel modulators [5]. Compounds 9e, 9f and 10d induced a significant vasodilation at a concentration of 50 μ M (9e being the most active). This means that these compounds may show a

II. ¹H NMR chemical shifts (δ , ppm) and spin-spin coupling constants of compounds 9d-f and 10d and e.

Compound	CH=CH (J_{HH} Hz)	Pyrone CH ₂	Pyrone or furanone CH ₃	Phenyl, pyridyl or quinolyl CH (J_{HH} Hz)
	7.52, d (16.6); 7.31, d (16.6)	-	1.54, s	8.74, d, H-2, (1.4); 8.49, dd (4.2, 1.4); 8.00, dt, H-4, (8.2, 1.4); 7.40, dd, H-5 (8.2, 4.2)
	6.54, d (15.7); 7.01, d (15.7); 7.14, dd (10.7, 15.7); 7.55, dd (10.7, 15.7)	-	1.65, s	7.34, m, H-3, 5 (6.5); 8.66, m, H-2, 6 (6.1)
	7.06, d (16.4); 8.60, d (16.4)	-	1.75, s	7.65, d, H-3, (4.4); 7.70, m, H-6 (1.4; 6.9; 8.5); 7.82, m, H-7 (1.4; 6.9; 8.5); 8.10, d, H-5 (8.5); 8.20, d, H-8 (8.5); 9.01, d, H-2 (4.4)
	7.54, d (15.7); 8.42, d (15.7)	3.35, s	1.50, s	7.74, m, H-6, (1.2, 7.8, 7.9); 7.86, m, H-7 (1.2, 7.8, 7.9); 7.93, d, H-3 (4.6); 8.11, d, H-5 (7.8); 8.50, d, H-8 (8.0); 9.00, d, H-8 (8.0); 9.00, d, H-2 (4.6)
	7.24, d (16.0); 7.59, d (16.0)	2.86, s	1.55, s	7.70-8.35, m, H-4

SO-d₆, ** CDCl₃

Table III. Antiarrhythmic activity and acute toxicity of pyridyl lactones in mice.

Compound	Dose (mg/kg, i.p.)	Antiarrhythmic activity (Y/N) ^a	Acute toxicity LD ₅₀ (mg/kg, i.p.)
9a	30	1/5	> 400
	90	2/5	
9b	30	1/5	> 400
	90	1/5	
9c	15	3/5*	180 (138.5-234)
	30	3/5*	
9d	15	1/5	200 (153.8-260)
	30	2/5	
9e	15	3/5*	480 (347.8-662.4)
	30	2/5	
	90	2/5	
9f	30	1/5	> 600
	90	2/5	
10a	30	1/5	> 400
	90	2/5	
10b	30	1/5	> 400
	90	1/5	
10c	30	1/5	> 400
	90	1/5	
10d	15	1/5	> 600
	30	3/5*	
	90	2/5	
10e	30	1/5	≥ 600
	90	1/5	
Procainamide	30	1/5	360 (257-504)
	90	3/5*	
Lidocaine	15	2/5	238 (180.3-314)
	30	4/5*	
Control		0/10	

^a Y, the number of mice protected against CaCl₂-induced arrhythmia; N, total number of experimental animals; **P* < 0.05 vs. control group.

strong TXA₂ receptor antagonist activity in the rabbit blood vessels. The replacement of a 4-pyridyl substituent of furanone and pyranone (**9c**, **10c**) for a 4-quinolyl group (**9f**, **10d**) patently increased vasodilating properties in both cases. Unlike pyridyl derivatives of furanone and pyranone a nitrophenyl pyranone **10e** did not possess the vasodilating activity.

Cardiotonic and vasodilating properties of heteryl lactones were also studied on anaesthetized cats. Maximum variations in the haemodynamic parameters were registered about 1–5 min after i.v. administration. The results obtained are shown in table VI. The compounds **9b** and **c** possess a significant cardiotonic activity. Compound **9c** (dose = 0.5 mg/kg) increased the systolic pressure of the left ventricle by 30%, but dP/dt by 32%, and the mean

Table IV. Effect of compounds **9b** and **c** on CaCl₂-induced arrhythmia and lethality in rats.

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	Arrhythmia-scores (M ± SD)	Survival (%)
9b	0.3	3.3 ± 0.4	20
	1.0	3.0 ± 0.5	40
	3.0	2.8 ± 0.5	60*
9c	0.3	2.9 ± 0.5	40
	1.0	2.3 ± 0.3*	60*
	3.0	2.6 ± 0.5	60*
Lidocaine	0.3	3.0 ± 0.4	20
	1.0	2.1 ± 0.3*	60*
	3.0	1.8 ± 0.4*	80*
	-	3.8 ± 0.5	0

**P* < 0.05 vs. control.

arterial blood pressure by 18%. At the same time, the heart rate remained unchanged. The positive inotropic effect was observed with **9b** and **9c** at doses of 0.1–2.0 mg/kg (duration of action was slightly shorter for

Table V. Vasodilating activity of the investigated compounds in rabbit ear artery.

Compound	Concentration (μM)	Relaxation ^a (%)
9a	10	5+(-3)
	50	10+(-5)
9b	10	-2
	50	-8
9c	10	-3
	50	-5
9e	10	30*
	50	50*
9f	10	20
	50	30*
10a	10	12
	50	27*
10b	10	15
	50	20
10c	10	2
	50	15
10d	10	19
	50	32*
10e	10	5
	50	15
Papaverine	1	8
	10	35*
	50	76*
Control	-	0
Solvent	-	8

^a a positive value means relaxation; negative one, vasoconstriction; **P* < 0.05 vs. control.

Table VI. Haemodynamic effects. Results are in % (in reference to the control initial value).

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	MABP ^a	HR ^a	LVSP	dP/dt	FBF ^a	CBF ^a
	1.0	5	0	-	-	-	12
	3.0	-20±5	-5	-	-	-	-5±12
	0.1	0	-5	6	8	0	0
	0.5	12	3+(-10)	23	26	10	12
	2.0	29	5	45	33	12	22
	0.1	3	-2	10	15	-5	3
	0.5	18	0	30	32	12	16
	2.0	30	6	50	38	15	20
	0.1	0	0	0	0	0	0
	0.5	0	0	0	5	0	3
	2.0	6	-3	5	8	5	5
	0.1	-3	0	0	0	0	0
	0.5	5	0	5	7	0	6
	2.0	10+(-5)	5+(-5)	7	10	5+(-5)	3
apamil (hydrochloride)	0.02	-8	-5	-3	-3	18	15
	0.1	-35	-12	-9	-16	45	80

BP, mean arterial blood pressure; HR, heart rate; LVSP, left ventricular systolic pressure; dP/dt, left ventricular contractility; FBF, femoral artery blood flow; CBF, carotid artery blood flow. Haemodynamic parameters are expressed as % change: predrug/postdrug; increase/decrease; positive value means increase; negative one, decrease.

However, **9b** caused a more marked change in heart rate (within +5 to -10%), compared with **9c**. Both pyridyl furanones **9b** and **c** similarly increased the blood flow in femoral and carotid arteries, but this increase was less than the change in the blood pressure.

The vasodilating effect of a nitrophenyl substituent was similar to that of a pyridyl one. The vasodilating activity of pyranone with a nitrophenyl substituent is similar to that of pyridyl derivatives of furanone and pyranone.

Conclusions

New derivatives of γ - and δ -lactones with pyridyl, quinolyl and phenyl substituents with *E*-configuration were synthesized, their antiarrhythmic, vasodilating and cardiotoxic activities investigated. The acute toxicity of these compounds studied was low. On the whole, the five-membered pyridyl lactones had a toxicity similar to their six-membered analogues (except 3- and 4-pyridylfuranones). The pyridyl substituents of pyridyl lactones may be responsible for a higher toxicity in comparison with quinolyl lactones.

Pyridyl and quinolyl lactones caused a significant protection against CaCl_2 -induced arrhythmia. The activity depended on the position of a substituent in the

heterocycle. The most active were 4-isomers - 3-cyano-4-(4-pyridylvinyl)-5,5-dimethyl-2(5H)-furanone **9c** and 3-cyano-4-(4-quinolylvinyl)-6,6-dimethyl-(5,6-dihydro)-2-pyranone **10d**. The replacement of a 4-pyridyl substituent of furanone for a 4-quinolyl group decreased the antiarrhythmic activity. The similar replacement in the case of 4-pyridylpyranone caused the activity increase.

The vasodilating activity depended on the ring size of the lactone, on the type of heteryl substituent, and on the position of the substituent in the ring. Six-membered lactones revealed more pronounced vasodilation than five-membered ones. 2-Pyridylfuranone and 2-pyridylpyranone demonstrated more marked vasodilation than 3- and 4-isomers. Besides, this 2-pyridylfuranone also possessed a vasoconstricting action. The insertion of the second vinyl group in the aliphatic chain between the pyridine and lactone rings increased the activity of pyridyl furanone. Thus 3-cyano-5,5-dimethyl-4-[4'-(4-pyridyl)-1',3'-butadienyl]-2(5H)-furanone **9e** was the most active among the compounds studied.

The vasodilating effect of a nitrophenyl substituent is similar to that of a pyridyl substituent. Cardiotoxic activity is more pronounced for 3- and 4-isomers of pyridyl furanones. Cardiotoxic activity of the corresponding 6-membered lactones is lower.

5. Experimental protocols

5.1. Chemistry

5.1.1. Methods

The ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker WH-90/DS and on an AM-360 (360 MHz) spectrometers in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$, TMS internal standard. The mass spectra were obtained on a Kratos MS-25 chromatograph-mass-spectrometer with an ionizing energy of 70 eV. Elemental analysis was performed on an Elemental Analyzer Carlo Erba 1108. Silufol UV-254 plates were used for TLC analysis, eluents – benzene-acetone 3:1. The melting points were determined on a Boetius stage and reported without corrections. *E-Z* photoisomerization has been studied in ethanol solution of compounds **9a**, **10b**, **d** and **e** by irradiation with UV light at 336, 332, 340 and 344 nm respectively for 45 min. Electronic absorption spectra were recorded on a Specord UV-VIS spectrometer. Starting furanones **7** and pyrone **8** were synthesized according to [6] and [7], respectively. Pyridine aldehydes **1–3** were synthesized by vapour phase oxidation of methyl pyridines over V_2O_5 - MoO_3 catalyst [8]. Starting 1-(4-pyridyl)acroleine **4** and 4-quinolinealdehyde **5** were synthesized according to the methods described in [9] and [10]. All solvents were of an analytical grade and used without further purification.

5.1.2. General procedure for the synthesis of compounds **9d–f**, **10d** and **e**

A mixture of methyl lactone **7** or **8** (20 mmol), the aldehyde **4–6** (20 mmol) and NaOH (1.25 mmol) in MeOH (20 mL) was stirred at room temperature or refluxed for 1.2–4 h. The condensation products precipitated, and were filtered off after cooling to room temperature. The precipitates of compounds **9e**, **f**, **10d** and **e** were recrystallized from EtOH.

Compound **9d** was synthesized as described above but when the condensation was completed NaOH (21 mmol) was added to the cooled mixture. The resulting precipitate was filtered off, washed with EtOH and air-dried. The reaction conditions, yields and NMR data are shown in tables I and II. Procedures for the synthesis of compounds **9a–c** and **10a–c** and their chemical and physical data are given in [3].

5.2. Pharmacological methods

5.2.1. Experiments *ex vivo*

The modified method for the experiments on the isolated perfused rabbit ear blood vessels was used [11, 12]. Male and female rabbits (2.6–3.3 kg) were euthanized by i.v. injection of Na pentobarbital (80 mg/kg).

The central ear artery was dissected free at the ear base and cannulated with polyethylene tube and perfused at a constant flow from a 4-channel peristaltic pump, Gemini (Italy). The perfusion fluid was (mmol): NaCl 136.9; KCl 2.68; CaCl_2 1.8; MgCl_2 1.05; NaHCO_3 11.9; NaH_2PO_4 0.42; glucose 5.6 (pH 7.35). Intraluminal in-flow perfusion pressure was measured with a Statham P23I transducer and recorded on a physiograph DMP-4B (Narco Bio-System, Huston, USA). As flow remained constant, the alterations in perfusion pressure reflected changes in the blood vessel resistance, i.e., the degree of vasoconstriction or relaxation. Vasoconstriction was caused by intraluminal infusion of U-46619 (thromboxane A_2 receptor agonist). The relaxant responses to the investigated compounds used in different concentrations were tested. The responses were expressed as a per cent relaxation (% changes in perfusion pressure) without and with the investigated compounds or solvent.

5.2.2. Experiments *in vivo*

5.2.2.1. Antiarrhythmic activity

5.2.2.1.1. Antiarrhythmic screening test

Antiarrhythmic activity was tested in the experimental antiarrhythmic screening model on male ICR:JCL mice (19–23 g) as was described earlier [13]. The tested compounds or solvents were administered i.p. 15 min before i.v. infusion of 2% CaCl_2 solution at a constant rate (0.02 mL/sec) in a dose of 180 mg/kg. The number of animals protected from CaCl_2 -induced lethal arrhythmia was defined. The investigated compounds were dissolved in NaCl 0.9% solution or in dimethyl acetamide and then diluted with the NaCl 0.9% solution.

5.2.2.1.2. Calcium chloride-induced arrhythmia.

The experiments were performed according to the classical method [14]. In brief, Wistar male rats (180–220 g) were anaesthetized with urethan (1.20 mg/kg, i.p.). ECG was registered in II standard lead on a physiograph DMP-4B (Narco Bio-Systems, Huston, USA). The 5% CaCl_2 solution was i.v. injected at a dose of 180 mg/kg. Heart rhythm disturbances in scores [15] and lethality of animals were estimated. Solutions of the compounds to be tested were administered into the femoral vein 3 min prior to CaCl_2 . Every dose was tested on five rats.

5.2.2.2. Cardiotonic action and hypotensive activity

The method used was described already in [16]. Adult mongrel male and female cats (3.0–4.2 kg) were anaesthetized with α -glucochloralose and urethan (80 and 200 mg/kg, i.p.). The trachea was catheterized and con-

ed to an intermittent positive-pressure respirator (-8, SU). Arterial blood pressure from the right femoral artery, left ventricular pressure (electromanometer P D) and the first derivative (dP/dt) were registered on physiograph DMP-4B (Narco Bio-Systems, Houston, A). The blood flow from the left femoral and left common carotid arteries was measured with an electromagnetic flowmeter MFV-1200 (Nihon Kohden, Tokyo, in). The heart rate was calculated using the blood pressure wave. The solutions of the compounds investigated were injected through a catheter placed in the oral vein.

2.3. Toxicological examination

Acute toxicity of the unsaturated five- and six-membered lactones was studied in albino male and female ICR:JCL mice (18–22 g). Solutions or suspensions of the compounds (prepared with 0.6% Tween-80) were injected i.p. The experimental animals were observed for 10 days. Common state, mobility of animals, clinical symptoms and survival were estimated. To reduce the number of used animals, the maximal dose was 100 mg/kg. If possible, LD₅₀ was calculated when 50% of the animals died.

All reference drugs (Procainamide, Lidocaine, Verapamil, Papaverine) were from commercial sources.

Acknowledgements

We are grateful to the Latvian Science Council for the financial support of the programme 'The Development of Modern Directions in the Organic Chemistry for the Production of New Medical Agents'. The authors

acknowledge with gratitude and affection the financial help they have also received from the Taiho Latvian Foundation.

References

- [1] Avetisyan A.A., Tokmadzhyan G.G., *Chem. Heterocycl. Compds.* 23 (1987) 595–609.
- [2] Yuzhakov S.D., Mastafanova L.I., Mashkovski M.D., Yahontov L.N., *Khim-Farm. Zh.* 26 (1992) 4–17; CA 117 (1992) 123832q.
- [3] Jansone D., Leite L., Fleisher M., Popelis J.U., Mazheika I., Lukevics E., Melikyan G., Avetisyan A., *Chem. Heterocycl. Compds.* 34 (1998) 267–270.
- [4] Pretsch E., Clerc T.H., Simon W., *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, 1989, p. H210.
- [5] Ramesh M., Matowe W.C., Akula M.R., Vo D., Dagnio L., Moy-Cheong L.K.K., Wolowyk M.W., Knaus E.E., *J. Med. Chem.* 41 (1998) 509–514.
- [6] Pavlova L.A., Belgorodski V.V., Venus-Danilova E.D., *Zh. Obshch. Khim.* 36 (1966) 1386–1391; CA 66 (1967) 10797f.
- [7] Avetisyan A.A., Kasparyan B.K., Dzandzapanyan A.N., Dangyan M.T., *Arm. Khim. Zh.* 36 (1983) 341–343; CA 99 (1983) 139700r.
- [8] Shymanska M.V., Leitis L.J., Iovele I.G., Goldberg Ju.Sh., Skolmeistere R.A., Golender L.O., in: Krilov O. (Ed.), *Problems of Kinetics and Catalysis. XIX. Partial Oxidation of Organic Compounds*, Nauka, Moscow, 1985, pp. 175–187.
- [9] Leitis L.J., Rubina K.I., Goldberg Yu.Sh., Jansone D.P., Shymanska M.V., *Izv. AN LatvSSR. Ser. khim.* 4 (1980) 469–472; CA 94 (1981) 14734v.
- [10] Achremowicz L., *Synthetic Commun.* 26 (1996) 1681–1684.
- [11] Blattner R., Classen H.G., Dehnert H., Doring H.G., *Experiments on Isolated Smooth Muscle Preparations*, Hugo Sachs Elektronik KG (BRD), 1980.
- [12] Wilson S.K., Steinsland O.S., Nelson S.H., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 23 (1994) 127–135.
- [13] Lukevics E., Veveris M., Dirnens V., *Appl. Organomet. Chem.* 11 (1997) 805–811.
- [14] Yoshidomi M., Sukamoto T., Morita T., Ito K., Nose T., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32 (1982) 1056–1059.
- [15] Rees S.A., Tsuchihashi K., Hearne D.J., Curtis M.J., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22 (1993) 343–349.
- [16] Veveris M., Syomin R., *Proc. Latv. Acad. Sci. B* 9 (1992) 90–96; CA 118 (1993) 139512s.

QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF THE REACTION OF 3-PYRIDINE- CARBALDEHYDE WITH 3-CYANO- 4,5,5-TRIMETHYL-2(5H)-FURANONE

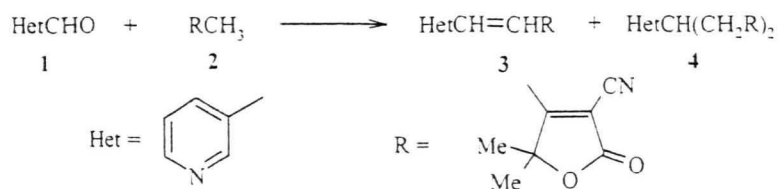
M. Fleisher, D. Jansone, G. Andreeva, L. Leite, and E. Lukevics

The condensation of pyridinecarbaldehydes with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-2(2H)-pyranone leads to the formation of the products of crotonic condensation and compounds of the Michael adduct type. A model investigation of the mechanism by the semiempirical AM1 quantum-chemical method for the case of the reaction of 3-pyridinecarbaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone showed that the products can be formed in parallel from one and the same intermediate compound.

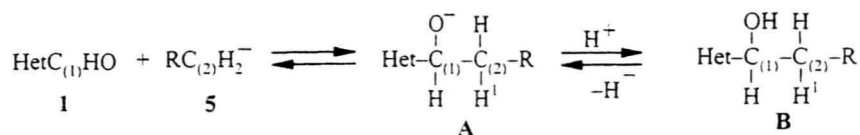
Keywords: 3-pyridinecarbaldehyde, 2(5H)-furanone, condensation, semiempirical AM1 method.

It has been reported in the literature that the condensation of 2- and 4-pyridinecarbaldehydes and 2-quinolinecarbaldehyde with acetophenone and also of 2-quinolinecarbaldehyde with acetaldehyde in the presence of an alkaline catalyst takes place by an untraditional mechanism, and compounds of the Michael adduct type are formed together with the product of crotonic condensation [1-3]. There are at present hardly data on the unusual reaction mechanism. It was suggested that the Michael adducts could be formed by aldol condensation of the aldehyde and the CH acid followed by dehydration and addition of a second molecule of the nucleophilic reagent at the double bond of the obtained olefin [1, 3].

We established a similar reaction in the interaction of 2-, 3-, and 4-pyridinecarbaldehydes with such γ - and δ -lactones as 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-2(2H)-pyranone [4]. In the presence of catalytic amounts of sodium hydroxide in methanol solution at 20-78°C the yield of the Michael product amounted to 25-65%. In the present work we undertook a model quantum-chemical investigation of the reaction mechanism for the case of the reaction of 3-pyridinecarbaldehyde (**1**) with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone (**2**), leading to the product of crotonic condensation **3** and the product of Michael addition **4**.



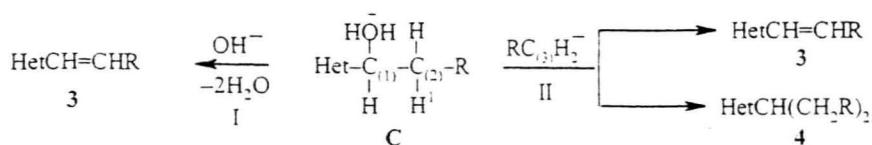
Starting from the general scheme of the mechanism proposed for the condensation of aldehydes with CH acids in the presence of an alkaline catalyst [5] it can be assumed that attack on the aldehyde by the RCH_2^- anion **5**, formed in the presence of the alkaline catalyst, leads to the intermediate **A**, which is converted by adding a proton into the intermediate **B**. The unsaturated product **3** is formed as a result of the elimination of water from the intermediate **B**.



In order to assess the probability of the individual postulated stages of condensation and one or the other path to the formation of the reaction products we undertook a quantum-chemical investigation of the energetics of the processes in the reaction of the reagents and the transformation of the supposed intermediates by the semiempirical AM1 method. Calculation of the potential energy surface (PES) of the reaction system, consisting of the trimethylfuranone **2** and the OH^- ion, shows that the formation of the anion **5** takes place without a barrier. The heat of reaction amounts to -378.9 kJ/mole.

During investigation of the interaction of the molecule of the aldehyde **1** with the anion **5** it was established that for the formation of the intermediate **A** the reacting system must pass through a transition state, overcoming an energy barrier of 90.8 kJ/mole. The heat of formation of the intermediate **A** is -3.3 kJ/mole. Analysis of the frequencies of the normal vibrations shows that they are only positive for the intermediate **A**, and this structure consequently corresponds to a minimum on the PES of the system. The anion **A** is characterized by a C(1)–C(2) bond length of 1.631 Å and high proton affinity (1257.7 kJ/mole). It follows from the nature of the variation of the heat of reaction during the transformation of the anion **A** into the intermediate **B** that proton capture is realized spontaneously.

As shown by the calculations, the source of the proton in this case may be complexes representing hydrated sodium ions: $[\text{H}_2\text{O}\cdots\text{Na}]^-$. After addition of the proton the C(1)–C(2) bond becomes stronger, and its length in the intermediate **B** amounts to 1.538 Å, which corresponds to the experimentally determined value for a single C–C bond [6].



The intermediate **B** is also characterized by fairly high proton affinity (520.0 kJ/mole). Protonation takes place without a barrier and contribute to a further decrease in the length of the C(1)–C(2) bond in the intermediate **C** to 1.508 Å. The heat of protonation is -280.5 kJ/mole. The subsequent transformation of the intermediate **C** depends on the nature of the attacking nucleophile. During attack by the hydroxyl group the unsaturated product (**3**) is formed (path I).

Figure 1 shows the structure of the reaction system consisting of the intermediate **C** and the OH^- anion (a), the intermediate complex in which the OH^- anion is connected with the H^1 atom by a hydrogen bond (b), and the reaction products in the form of compound **3** and two molecules of water (c). Visualization of the process shows that the removal of the first water molecule takes place when the distance from H^1 to the O of the OH^- group amounts to 3.856 Å. With the approach of the hydroxyl group to a distance of 1.239 Å a bridge structure is formed through hydrogen bonds H^1-O and $\text{H}^1-\text{C}(2)$ (Fig. 1, b). The $\text{H}^1-\text{C}(2)$ bond is then broken, a second

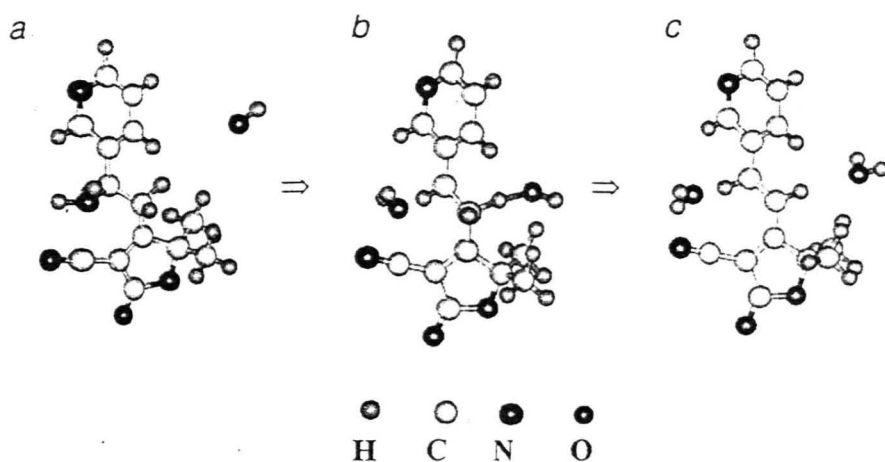


Fig. 1. The transformations of the protonated intermediate C in the reaction with the OH⁻ group (according to the data from the semiempirical AM1 method): a) Reaction system consisting of the protonate intermediate C and the OH⁻ group; b) intermediate complex with the H¹-O-H bridging bond; c) reaction products – compound 3 and two water molecules.

water molecule leaves, and compound 3 is formed (Fig. 1, c). The calculated length of the double bond (1.348 Å) agrees with the experimental value [6]. The predicted heat of formation of the crotonic condensation product 3 in this path amounts to -973.0 kJ/mole.

The reaction of the anion 5 with the intermediate C (path II) proceed regioselectively and cause the formation of the two reaction products 3 and 4 depending on the direction of attack. During attack by the anion on the H atom [starting distance C(3)–H¹ 3.725 Å, angle C(1)–C(2)–C(3) 105°] after approach of the reagents to a distance of 3.671 Å between the C(2) and C(3) atoms dehydration occurs. With approach of the RC(3)H₂⁻ anion to the C(2) atom to a distance of 2.806 Å an intermediate complex is initially formed through a hydrogen bond C(2)–H¹–C(3). The C(2)–H¹ bond is then broken, and the product 3 and the initial methylfuranone 2 appear. In this case the heat of formation of the pyridylvinylactone 3 amounts to -605.4 kJ/mole.

Consequently, path I to the formation of this product, according to prediction, is preferred on account of the alignment of the proton affinity values of the anions OH⁻ and 5 (1505.9 and 378.9 kJ/mole respectively). Attack by the anion 5 on the other reaction center of the intermediate C, i.e., the C(1) atom [starting distance between C(1) and C(3) 3.348 Å, angle C(3)–C(1)–C(2) 89.9°], gives rise to departure of a water molecule on approach of the reagents to a distance of 3.068 Å and the subsequent formation of a compound of the Michael adduct type 4. The heats of formation of the products 3 and 4 in this case are comparable (-605.4 and -656.1 kJ/mole respectively), and their appearance must therefore be equally probable from the thermodynamic standpoint.

Thus, on the whole (with regard to both paths) the formation of compound 3 is more probable than the formation of compound 4. In fact, at room temperature the yield of the crotonic condensation product 3 is higher than the yield of the product 4 (Table 1).

If the temperature is increased to 78°C only compound 3 is formed. If the transformation of the protonated intermediate C along paths I and II is regarded as elimination and substitution, it should be noted that the above-mentioned experimental fact agrees with the idea existing in the literature that the elimination reaction should predominate with increase of temperature [5, 7].

TABLE 1. The Effect of Temperature and the Amount of Catalyst on the Direction of Condensation Reaction*

Aldehyde:NaOH molar ratio	Reaction Temperature, °C	Time, h	Yield of product, %	
			crotonic condensation	Michael type adduct
1 : 0.06	20	2.5	45.0	33.8
1 : 0.06	78	2.5	39.7	—
1 : 0.3	20	2.5	27.0	—
—	20	2.5	<1%	<1%
—	20	14.0	18.4	56.3

*Ratio of aldehyde **1** and furanone **2** 1:1.

On the other hand only product **3** is formed if the concentration of the catalyst in the reaction zone is increased to an aldehyde:NaOH ratio of 1:0.3, since (as expected) the rate of the transformation along path I is increased considerably. At the same time path II becomes more favorable in the absence of the catalyst, and the main product is compound **4**. Thus, the obtained experimental material favors the proposed model of condensation of the aldehyde **1** with the lactone **2**.

The formation of compound **4** is accompanied by inversion of the configuration of the tetrahedral carbon atom (Walden inversion), indicating that the reaction takes place by an S_N2 mechanism of bimolecular nucleophilic substitution [7]. Figure 2 shows the molecular structure of compound **4**, optimized by the AM1 method. According to the calculations, the angle between the planes of the furan rings amounts to 60° , and the angles between the latter and the plane of the pyridine ring amount to 161.9 and 121.6° .

The nature of the dependence of the heat of formation of the product **3** from the complex **C** and the OH^- anion on the number of iteration steps (n) during optimization indicates the absence of an activation barrier at this stage of the reaction (Fig. 3). According to the presented curve, the energy of the system changes most abruptly (by ~ 419 kJ/mole) at the moment of formation of the hydrogen bond and elimination of the water molecule. (The arrow corresponds to the structure shown in Fig. 1b.)

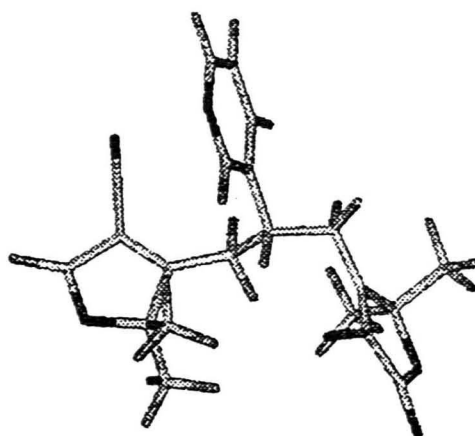


Fig. 2. The three-dimensional structure of the molecule of 4,4'-[2-(3-pyridyl)-1,3-propanediyl]bis[5,5-dimethyl-2-oxo-2(5H)-furan-3-carbonitrile] **4** according to data from the semiempirical AM1 method.

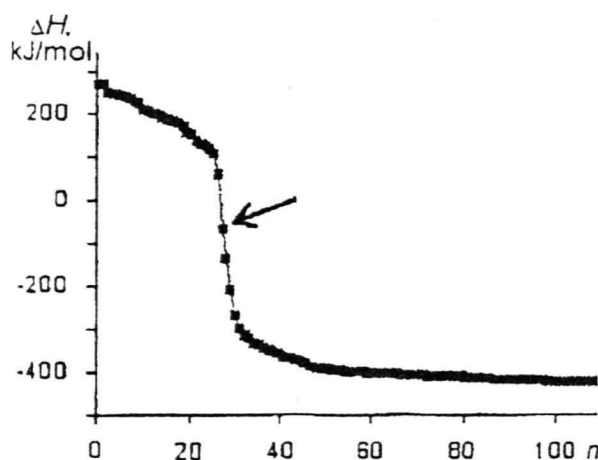


Fig. 3. The change of the heat of formation of the system of the protonated intermediate C–OH⁺ group during the optimization leading to the product 3. (The arrow corresponds to structure b in Fig. 1.)

In our opinion, the low probability proposed in the literature for the formation of compound 4 by addition of a second molecule of methylfuranone at the double bond of the crotonic condensation product 3 is also favored by the following. According to the calculated data, compound 3 is fairly strongly polarized (dipole moment 5.5 D), but the olefinic carbon atoms most likely have an excess of electron density (their calculated charges are -0.062 and -0.156), which is unfavorable for the addition of a second anion 5 to the nucleophilic olefin 3. According to the results of thin-layer chromatography, both products are formed almost simultaneously under the reaction conditions.

Thus, quantum-chemical analysis of the mechanism of the condensation of 3-pyridinecarbaldehyde with trimethylfuranone shows that the parallel formation of the two reaction products is possible from one and the same intermediate compound, representing the protonated product of the aldol condensation of 3-pyridinecarbaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone. The reaction of the intermediate product with the hydroxyl group followed by dehydration leads to the pyridylvinylfuranone. At the same time the reaction of this intermediate with the trimethylfuranone anion takes place regiospecifically and can lead to the formation of both the crotonic condensation product and the compound of the Michael adduct type.

EXPERIMENTAL

The yields of the reaction products were determined by HPLC on a Nova-Pak Silica column (3.9×150 mm). The eluent consumption was 1 ml/min (2% methanol + 98% chloroform). The detector was spectrophotometric ($\lambda = 254$ nm). The ¹H NMR spectrum was recorded on a Mercury 200B instrument (200 MHz) in DMSO-*d*₆ with TMS as internal standard.

4,4'-[2-(3-Pyridyl)-1,3-propanediyl]bis(5,5-dimethyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile) (4). A solution of 3-pyridinecarbaldehyde (0.35 g, 3.23 mmol), 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone (0.98 g, 6.47 mmol), and sodium hydroxide (0.00735 g, 0.18 mmol) in ethanol (3.5 ml) was stirred at room temperature for 6 h. The precipitate was filtered off and recrystallized from alcohol. We obtained 0.58 g (1.48 mmol, 45.7%) of compound 4; mp 154-156°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (DMSO-*d*₆), δ , ppm, *J* (Hz): 1.32 and 1.55 (6H and 6H, s and s, 4 gem-CH₃); 3.14-3.39 (4H, m, CH₂); 3.88 (1H, m, CH); 7.39 (1H, m, *J* = 8.0 and 4.6, 5-H_{Het}); 7.91 (1H, m, *J* = 8.0 and 2.0, 4-H_{Het}); 8.50 (1H, m, *J* = 4.6 and 1.4, 6-H_{Het}). Found %: C 67.55; H 5.37; N 10.68. C₂₂H₂₁N₃O₄. Calculated %: C 67.51; H 5.41; N 10.74.

The synthesis of compound **3** and its physicochemical characteristics were presented in [4].

The quantum-chemical calculations were carried out by the AM1 method using the MOPAC 5.0 software [8] with full optimization of the geometry of the reagents, reaction products, and reaction systems in the BFGS regime [9]. The transition state of the condensation reaction of pyridinecarbaldehyde with the furanone anion was first localized in the reaction coordinate, taken as the distance between the C(1) and C(2) atoms of the reacting molecules. Further refinement of the transition state was realized by minimization of the gradient norm (the NLLSQ version). The proton affinity was calculated as the difference between the total energies of the molecule and its protonated form. In view of the absence of 5.0 corresponding parameters in the MOPAC program the sodium atom was modeled in the calculations by quasi-particle "sparkle." Computer design of the reaction system was realized by means of the LabVision software package [11].

Additional information on the Cartesian coordinates of the intermediate complex **A** and also on the changes of the geometry in the course of the reactions, taking place by paths I and II with the formation of compound **4**, can be obtained from the authors on request (e-mail: misha@osi.lv). The XYZ format of the data is suitable for the molecular visualization and animation programs ReView (Jeffrey J. Gosper, Chemistry Department, Brunel University, Uxbridge, Middx, UK, 1996) and XMol Version 1.3.1 (Minnesota Supercomputer Center, Inc., Minneapolis, MN, 1993).

The work was carried out with financial support from the Latvian Science Council (Program "Development of modern methods of organic chemistry with the aim of establishing the industrial production of new medicinal products in Latvia").

REFERENCES

1. C. S. Marvel, L. E. Coleman, and G. P. Scott, *J. Org. Chem.*, **20**, 1785 (1955).
2. S. V. Tsukerman, K.-S. Chang, and V. F. Lavrushin, **34**, 832 (1964).
3. N. Wachter-Jurcsak, C. Radu, and K. Redin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3903 (1998).
4. D. Jansone, L. Leite, M. Fleisher, Yu. Popelis, I. Mazheika, E. Lukevics, F. Melikyan, and A. Avetisyan, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 298 (1998).
5. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4th Edn., New York (1992).
6. F. A. Alien, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, and R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
7. C. K. Ingold, *Theoretical Principles of Organic Chemistry* [Russian translation], Mir, Moscow (1973).
8. J. J. P. Stewart, *Program package MOPAC (QCPE N 455)*, Version 5.0.
9. D. F. Shanno and J. Optimiz, *Theory Appl.*, **46**, 87 (1985).
10. J. J. P. Stewart, *Program package MOPAC. Manual*, Chap. 6.
11. *LabVision (Version 1, 1992)*, TRIPOS Associates Inc., 1699 S. Hanley Rd., St. Louis, MO, 63144, USA.

SYNTHESIS AND PHOTOISOMERIZATION OF 3-CYANO-6,6-DIMETHYL-4-(4-NITRO- PHENYLVINYL)-5,6-DIHYDROPYRAN-2-ONE

D. Jansone, M. Fleisher, G. Andreeva, L. Leite, J. Popelis, and E. Lukevics

The condensation of 4-nitrobenzaldehyde with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydropyran-2-one leads to the formation of a crotonization product and a compound of the Michael adduct type. The main product of the photochemical conversion of (E)-3-cyano-6,6-dimethyl-4-(4-nitrophenylvinyl)-5,6-dihydropyran-2-one is the Z-isomer. Investigation of the photoisomerization of 3-cyano-6,6-dimethyl-4-(4-nitrophenylvinyl)-5,6-dihydropyran-2-one by the semiempirical AM1 method showed that in the ground state the E-isomer was thermodynamically more stable than the Z-isomer. E-Z-photoisomerization is effected most probably through the lowest excited singlet state S_1 .

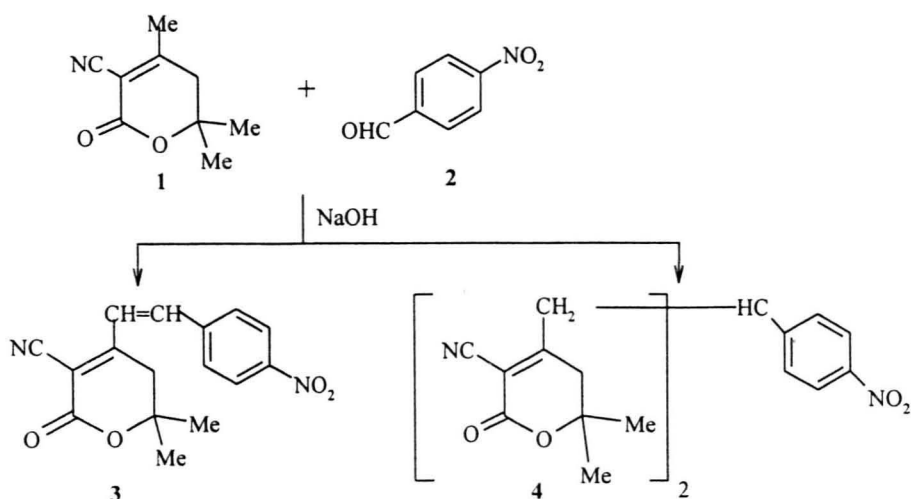
Keywords: 3-cyano-6,6-dimethyl-4-(4-nitrophenylvinyl)-5,6-dihydropyran-2-one, 4-nitrobenzaldehyde, 3-cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydropyran-2-one, aldol condensation, AM1 semiempirical method, E-Z-photoisomerization.

The biological activity of γ - and δ -lactones is known [1]. With the aim of searching for new pharmacologically active compounds of this class, 3-cyano-6,6-dimethyl-4-(4-nitrophenylvinyl)-5,6-dihydropyran-2-one (**3**) was synthesized by the condensation of 3-cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydropyran-2-one (**1**) with 4-nitrobenzaldehyde (**2**) in EtOH in the presence of NaOH. It was discovered that, like the condensation of pyranone **1** with pyridine aldehydes [1], in the reaction with aldehyde **2** a crotonization product **3** was formed and also a compound of the Michael adduct type, viz. bis(3-cyano-6,6-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-4-pyran-ylmethyl)-4-nitrophenylmethane (**4**).

In the case of benzaldehydes the reaction also proceeds in a manner uncharacteristic for an aldol condensation. The yields of pyranones **3** and **4** at molar ratios of aldehyde **2**–pyranone **1**–NaOH of 1:2:0.06 were 23 and 75% respectively. However, unlike the reaction of pyridine aldehydes with pyranone **1**, when aldehyde predominates in the reaction medium (ratio of aldehyde **2** to pyranone **1** is 1.5:1) only the crotonization product is formed in 60% yield. The yield of reaction products was assessed quantitatively by HPLC without isolating them. Reaction dynamics were studied using TLC. Judging by the TLC results product **4** is formed initially, but pyranone **3** appears in the reaction mixture later. It follows from this that the mechanism proposed by the authors of [2,3] providing for the formation of a compound of the Michael adduct type **4** by addition of a second molecule of pyranone **1** to compound **3** is scarcely probable.

* Dedicated to the Greatly Respected Academician Janis Stradins on the occasion of his Jubilee.

Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga LV-1006; e-mail: misha@osi.lv. Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, No. 12, pp. 1800-1807, December, 2003. Original article submitted May 26, 2003.



The coupling constant (16.2 Hz) of the vinyl group protons in the ^1H NMR spectrum of vinylpyranone **3** shows the *E*-configuration of the obtained compound (Table 1).

The biological activity of organic compounds, including lactones, usually depends on their geometric configuration [4]. The photoisomerization of pyranone **3** was studied experimentally and theoretically to obtain further information on the isomerism of the synthesized compounds. One intense absorption band was present at 344 nm in the UV spectrum of a 0.026 mM solution of pyranone **3** in ethanol (Fig. 1). Effects, which were characteristic of *E*→*Z*-isomerism, were observed in the absorption spectrum on irradiating a solution of this compound with sunlight. These effects were a reduction in the intensity of the characteristic band accompanied by a small hypsochromic shift (from 344 to 325 nm), and a some increase in the intensity of the absorption in the high frequency, the so-called "cisoid", region of the spectrum [5,6]. After exposing compound **3** solution to sunlight for 3 h, the content of the *Z*- and *E*-isomers was 80 and 20% respectively, and remained unchanged on further irradiation. In the ^1H NMR spectrum of the products obtained after irradiation new signals appeared at low field at 6.83 and 7.23 ppm. The coupling constants of the vinylic protons at 11.6 Hz is characteristic of a *Z*-isomer. Isolation of pure *Z*-isomer from the mixture by column chromatography on silica gel 0.06-0.2 mm (Acros) was unsuccessful.

TABLE 1. ^1H NMR Spectrum of the Synthesized Compounds **3** and **4**

Compound	^1H NMR spectrum, δ , ppm (<i>J</i> , Hz)*
3	1.55 (6H, s, pyranone CH_3); 2.88 (2H, s, pyranone CH_2); 7.31 and 7.54 (2H, d, <i>J</i> = 16.2, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.76 (2H, m, <i>J</i> = 9.0, phenyl $\text{H}_{(2)}$, $\text{H}_{(6)}$); 8.3 (2H, m, phenyl $\text{H}_{(3)}$, $\text{H}_{(5)}$)
<i>E</i> - 3 + <i>Z</i> - 3	1.37 (6H, s, CH_3 <i>Z</i> -isomer); 1.55 (6H, s, CH_3 <i>E</i> -isomer); 2.39 (2H, s, CH_2 <i>Z</i> -isomer); 2.88 (2H, s, CH_2 <i>E</i> -isomer); 6.83 and 7.23 (1H and 1H, d and d, <i>J</i> = 11.6, $\text{CH}=\text{CH}$ <i>Z</i> -isomer); 7.31 and 7.52 (1H and 1H, d and d, <i>J</i> = 16.2, $\text{CH}=\text{CH}$ <i>E</i> -isomer); 7.41 and 8.27 (2H and 2H A_2M_2 m, <i>J</i> = 9.2, C_6H_4 <i>Z</i> -isomer); 7.31 and 7.52 (2H and 2H, A_2M_2 m, <i>J</i> = 9.0, C_6H_4 <i>E</i> -isomer)
4	1.22 and 1.35 (12H, s, CH_3); 2.84 (4H, m, pyranone CH_2); 3.11 and 3.71 (5H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 7.68 (2H, d, <i>J</i> = 9.6, phenyl $\text{H}_{(2)}$, $\text{H}_{(6)}$); 8.18 (2H, d, phenyl $\text{H}_{(3)}$, $\text{H}_{(5)}$)

* The ^1H NMR spectra were taken in CDCl_3 (compound **3**) and in DMSO-d_6 (compound **4**).

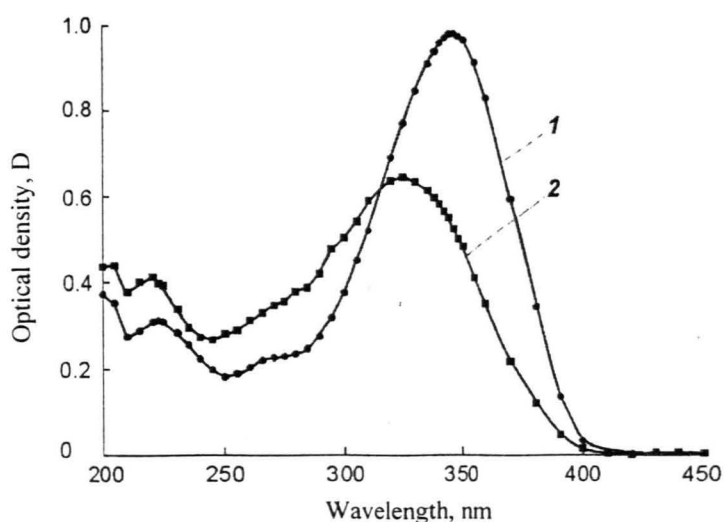


Fig. 1. 1) Absorption spectrum of pyranone 3 in ethanol at 20°C (*E*-isomer) and 2) after irradiation with sunlight for 3 h (20% *E*-isomer + 80% *Z*-isomer).

Quantum-chemical calculations by the AM1 method [7] were carried out by us with the aim of clarifying the mechanism of photoisomerization. Structural and energy characteristics calculated for the ground state as well as mainly for the two lower excited states (Figs. 2-4, Table 2). Taking into consideration the data on the heat of formation, the *E*-isomer is the more stable structure. The photoisomerization process observed by us resulting in the predominance of the thermodynamically less stable *Z*-form is called as an optical pump [8]. Comparison of the calculated values of the C(2)–C(3) bond order indicates that the double bond of the *Z*-isomer is more strong than that one for the *E*-configuration.

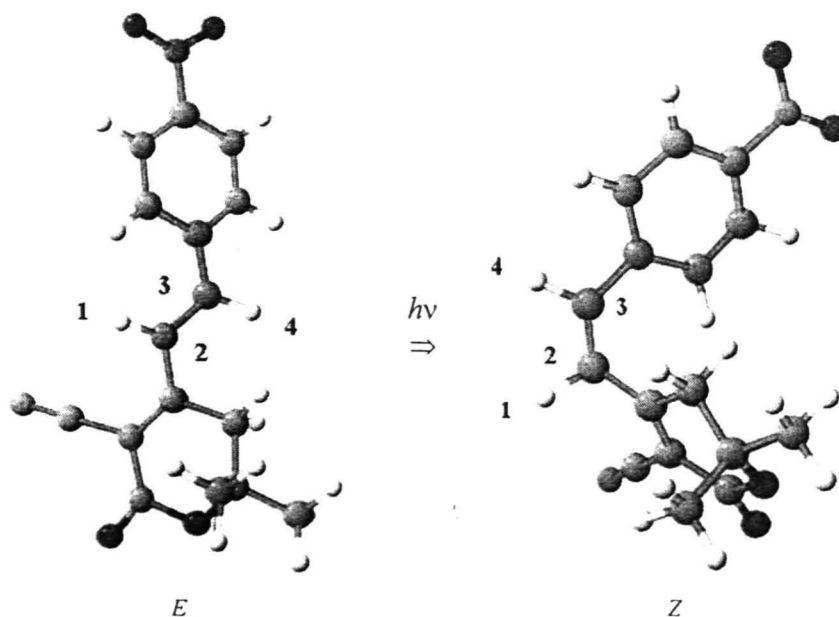


Fig. 2. Geometry of the *E*- and *Z*-isomers of pyranone 3 in the electronic S_0 ground state calculated by the AM1 method.

According to the calculations, on going from the ground S_0 state to the excited S_1 state the *cis* isomer becomes the more stable structure (Table 3, Fig. 3). Comparison of the data of Table 2 shows that the change in dihedral angle H(1)–C(2)–C(3)–H(4) of the *E*-isomer is insignificant while this angle for the *Z*-isomer is changed by approximately 90° . An increase in C(2)–C(3) bond length in relation to the S_0 state is specific for

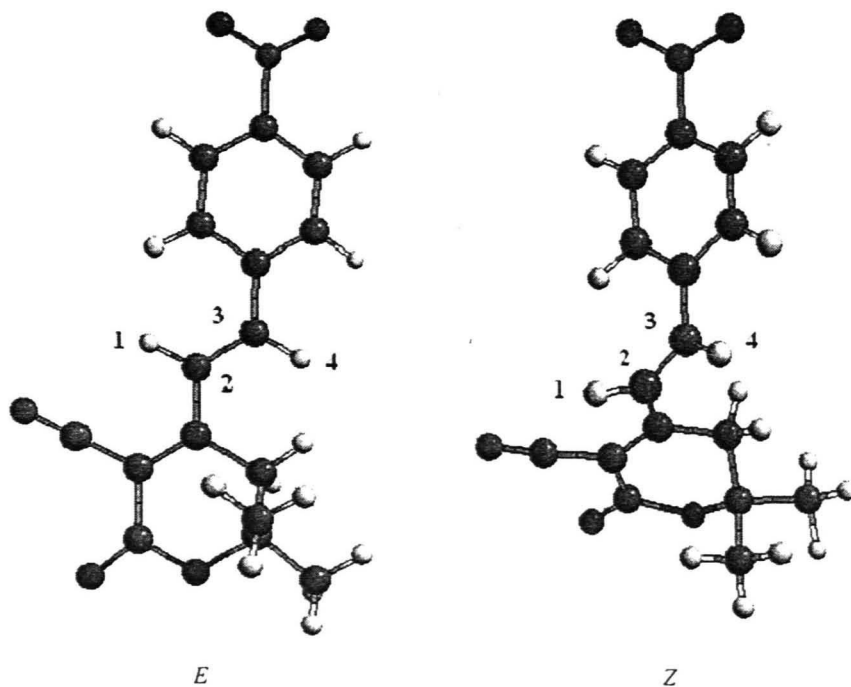


Fig. 3. Geometry of the *E*- and *Z*-isomers of pyranone 3 in the S_1 state calculated by the AM1 method.

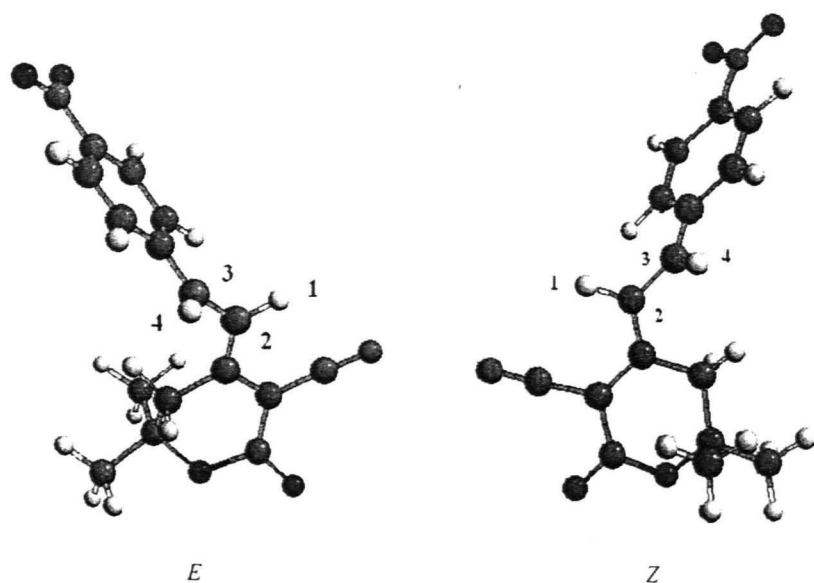


Fig. 4. Geometry of the *E*- and *Z*-isomers of pyranone 3 in the T_1 state.

TABLE 2. Characteristics of the *Z*- and *E*-Isomers of Compound **3** in the S_0 , S_1 , and T_1 States Calculated by the AM1 Method

Calculated characteristics	Figure	State	Isomer	
			<i>E</i>	<i>Z</i>
Heat of formation, kcal/mol	2	S_0	3.74	6.87
	3	S_1	98.16	89.40
	4	T_1	38.3	38.3
Dihedral angle H(1)–C(2)–C(3)–H(4), deg.	2	S_0	177.6	-1.96
	3	S_1	166.0	-89.33
	4	T_1	95.35	-95.35
Bond order C(2)–C(3)	2	S_0	1.829	1.880
	3	S_1	1.140	1.093
	4	T_1	1.043	1.043
Bond length C(2)–C(3), Å	2	S_0	1.344	1.339
	3	S_1	1.390	1.378
	4	T_1	1.440	1.440

the S_1 state. A significant reduction of bond order occurs (from 1.829 to 1.140 for the *E*-form and from 1.880 to 1.093 for the *Z*-configuration), which indicates conversion of the multiple bond practically into a single bond, and consequently rotation about this bond is possible. The height of the rotational barrier, found from the reaction coordinates, is 0.21 kcal/mol for the *E*-isomer and 8.97 kcal/mol for the *Z*-isomer. This denotes that the photoexcitation of the *E*-isomer with subsequent transition into the *Z*-isomer is an energetically more favorable process than the reverse conversion and must lead to a predominance of the *Z*-isomer in the photostationary state. The difference in the values of the activation energy is displayed spectroscopically in the hypsochromic shift of the absorption maximum. Calculations show that on deactivation of the S_1 state the *E*- and *Z*-isomers are converted respectively into the *E*- and *Z*-isomers in the S_0 state of the molecule of **3**.

It has been established for many chemical compounds that *E*–*Z* isomerization occurs with the participation of triplet states [9–12]. As the calculations showed, on transfer to this state the structure of the *E*-isomer is changed most significantly. The dihedral angle H(1)–C(2)–C(3)–H(4) is reduced from 166.0 to 95.35°. The change in angle for the *Z*-isomer is only ~6°. The characteristics obtained (Table 2) and also the visualization of the molecular structures (Fig. 4) indicate that in the triplet state the *E*- and *Z*-configurations of pyranone **3** are mirror antipodes. The further reduction of the order of the C(2)–C(3) bond and the low barrier to rotation about this bond (2.46 kcal/mole) provide an easy interconversion of one isomeric form into the other. Deactivation of the T_1 state, unlike the singlet S_1 state, leads for both the *E*- and the *Z*-isomer only to one S_0 ground state, just to the *E*-isomer.

TABLE 3. Calculated Spectral Characteristics of *E*- and *Z*-Pyranones **3**

<i>E</i> -Isomer		<i>Z</i> -Isomer	
Energy, nm	Oscillator strength	Energy, nm	Oscillator strength
487.2	0.0	486.4	0.0
413.5	0.0	413.2	0.0
341.0	0.006	334.8	0.006
332.2	1.327	309.1	0.711
296.7	0.011	292.7	0.023
281.2	0.149	276.1	0.189
240.3	0.022	247.5	0.091
239.2	0.050	238.2	0.045
226.6	0.052	228.2	0.140
218.6	0.029	219.6	0.171

The obtained results therefore point in favor of a singlet mechanism for carrying out the *E-Z* photoisomerization of pyranone **3**.

Using the equilibrium geometry of the ground state of the *E*- and *Z*-isomers of compound **3**, spectroscopic parameters, *viz.* transition energies and oscillator strengths (Table 3), were calculated for the isomers by the INDO/S-SCF-CI method [13]. Analysis showed that transitions caused by excitation of an electron from the highest occupied molecular orbital to the lowest vacant molecular orbital ($\pi \rightarrow \pi^*$) were characterized by the greatest intensity.

Based on the data of Table 3 theoretical UV absorption spectra were constructed for the *E*- and *Z*-isomers of pyranone **3** and also for mixtures of them (Fig. 5). Since the absorption spectra of heterocyclic compounds are as a rule unsymmetrical [14,15], a bi-Gaussian function was used to describe the shape [16]. Comparison of the spectra given in Figs. 1 and 5 indicate the good correlation between the experimental data and the theoretical calculations. In particular, the hypsochromic deviation of the position of the absorption maximum of the *E*-isomer of compound **3** in the calculated spectrum from experimental was 12 nm and of its mixture with the *Z*-conformation was 15 nm. The absorption maximum of the *Z*-isomer of pyranone **3** in the calculated spectrum was at 302 nm.

EXPERIMENTAL

The UV spectra were obtained on a SF 46 spectrophotometer (LOMO) in ethanol. For *E*-pyranone **3** $\log \epsilon$ was 4.57. The ^1H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 200 (200 MHz) instrument, internal standard was TMS. HPLC was carried out on a Gilson 303 instrument on a Waters column (3.9×150 mm) packed with Nova-Pak silica sorbent. Eluent (ethyl acetate-hexane, 1:1) flow rate was 1 ml/min with a spectrophotometric detector ($\lambda = 254$ nm). Analysis by TLC was carried out on Silufol UV 254 plates, eluent was ethyl acetate-hexane, 1:1).

Quantum-chemical calculations were carried out by the semiempirical AM1 method with full optimization of the geometric parameters of both the ground and the two lowest excited states of the *E*- and *Z*-isomers of pyranone **3**. Calculations for the excited states were carried out taking into account for interaction of configurations [keyword of program OPEN (2,2)]. The spectroscopic parameters of the *E*- and *Z*-isomers of pyranone **3**, enabling comparison and prediction of the electronic absorption spectra to be carried out, were calculated by the INDO/S-CI method [13] with the ArgusLab program 3.0 [17]. The theoretical absorption spectra were constructed using program written by us in FORTRAN 77 language. A normalized bi-Gaussian function was used for the shape of the individual spectral peaks [16]. In the case of the *E*-isomer spectrum a mean-square width of 30 nm was chosen for the forepart edge of the peak and 24 nm for the backpart edge. For the *Z*-isomer spectrum the corresponding values were 30 and 26 nm.

Figs. 1-5 were obtained using the programs JPlot [18] and JMol [19].

Condensation of 3-Cyano-4,6,6-trimethyl-5,6-dihydropyran-2-one with Benzaldehyde 2. A mixture of pyranone **1**, benzaldehyde **2**, NaOH (molar ratio aldehyde-pyranone-NaOH, 1:2:0.06) in ethanol was stirred vigorously, heated to boiling, and boiled for 4 h. The Michael adduct type product **4** began to precipitate in the course of the reaction, and was filtered off from the hot solution. The crotonization product **3** was precipitated after cooling the reaction mixture to room temperature. Both products were recrystallized from ethanol.

Pyranone 3. Mp 224-226°C. Found, %: C 64.40; H 4.67; N 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Calculated, %: C 64.42; H 4.73; N 9.39.

Pyranone 4. Mp 204-207°C (decomp.). Found, %: C 64.65; H 4.42; N 9.03. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$. Calculated, %: C 64.79; H 5.44; N 9.07.

The ^1H NMR spectra of compounds **3** and **4** are given in Table 1.

REFERENCES

1. D. Jansone, L. Leite, M. Fleisher, J. Popelis, I. Mazheika, E. Lukevics, G. Melikyan, and A. Avetisyan, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **298** (1998).
2. C. S. Marvel, L. E. Coleman, and G. P. Scott, *J. Org. Chem.*, **20**, 1785 (1955).
3. N. Wachter-Jurcsak, C. Radu, and K. Redin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3903 (1998).
4. S. Nishikawa, M. Sato, H. Kojima, C. Suzuki, N. Yamada, M. Inagaki, N. Kashimura, and H. Mizuno, *J. Agr. Food Chem.*, **44**, 1337 (1996).
5. E. S. Stern and C. J. Timmons, *Gillam & Stern's Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry*, 3rd Edit., Arnold, London (1970), 277 pp.
6. C. N. R. Rao, *Electronic Spectra in Chemistry* [Russian translation], Mir, Moscow (1964), p. 123.
7. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
8. G. O. Bekker (editor), *Introduction to the Photochemistry of Organic Compounds* [Russian translation], Khimiya, Leningrad Otd. (1976), p. 273.
9. J. A. Barltrop and J. D. Coyle, *Excited States in Organic Chemistry*, Wiley, New York (1975), 376 pp.
10. N. J. Turro, *Molecular Photochemistry* [Russian translation], Mir, Moscow (1967), p. 208.
11. J. Michl and V. Bonacic-Koutecky, *Electronic Aspects of Organic Photochemistry*, John Wiley, New York (1990), 475 pp.
12. W. M. Horspool, in A. Gilbert (editor), *Photochemistry*, Specialist Periodical Reports, Vol. 28, Royal Society of Chemistry, Cambridge (1977), p. 124.
13. M. C. Zerner, G. H. Loew, R. F. Kirchner, and U. T. Mueller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 589 (1980).
14. B. Klabuhn, D. Spindler, and H. Goetz, *Spectrochim. Acta A*, **29**, 1283 (1973).
15. L. Antonov and D. Nedeltcheva, *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 217 (2000).
16. E. A. Kyullik, M. R. Kal'yurand, and M. N. Koel', *Application of Computers in Gas Chromatography* [in Russian], Nauka, Moscow (1978), p. 127.
17. ArgusLab 3.0 Program. <http://www.planaria-software.com>.
18. JPlot 1-2: <http://www.cig.ensmp.fr/~vanderlee>.
19. JMol: <http://www.openscience.org/~gezelter>.

D.Jansone, M.Fleišers, H.Kažoka, J.Popelis, N.Vereteņņikova, L.Leite, E.Lukevics.

Benzaldehīdu kondensācija ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu

Latvijas Organiskās sintēzes institūts

Aldehīdu reakcija ar aktīvo metilgrupu saturošiem savienojumiem ir viena no svarīgākajām bāzu katalīzes reakcijām, ko galvenokārt izmanto, lai veidotu jaunas C-C saites. Atbilstoši aldolā-krotonā tipa klasiskajam reakciju mehānismam kā reakcijas produkti var rasties gan hidroksi-, gan nepiesātināti krotontipa savienojumi [1]. 1955. un vēlāk 1998. g. literatūrā parādījās ziņojumi, kā piridīn- un hinolīnkarbaldehīdu kondensācija ar acetofenonu un acetaldehīdu bāzisko katalizatoru klātbūtnē notiek pēc netradicionāla mehānisma un vienlaicīgi ar krotonās kondensācijas produktiem rodas arī Mihaeļa adukta tipa pievienošanās savienojumi [2-4]. Šajos darbos izteikta doma, ka tādi savienojumi varētu rasties, krotonās kondensācijas produktiem pievienojoties otrai nukleofilā reaģenta molekulai pie dubultsaites, kas izveidojas pēc oksisavienojuma dehidratācijas.

Mēs, pētot 2-, 3- и 4-piridīnaldehīdu mijiedarbību ar 3-ciān-4,5,5-trimetil-2(5H)furanonu un 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu, arī konstatējām Mihaeļa adukta tipa savienojuma veidošanos [5]. Mihaeļa pievienošanās produkta iznākums sārma katalītiska daudzuma klātbūtnē, 20 - 78°C temperatūrā bija 25-65%. Vēlāk, ar kvantu ķīmijas metodi pētot 3-piridīnaldehīda reakciju ar 3-ciān-4,5,5-trimetil-2(5H)furanonu, tika parādīts, ka ar lielu varbūtības pakāpi abi produkti (krotonās kondensācijas un Mihaeļa adukta tipa savienojumi) veidojas paralēli no viena un tā paša starpsavienojuma [6].

Šī darba mērķis ir izpētīt dažu benzaldehīdu kondensāciju ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu, lai parādītu, ka iepriekš atrastais piridīnaldehīdu aldolās kondensācijas mehānisms ar laktoniem ir attiecināms arī uz benzaldehīdiem un tādējādi šim mehānismam piemīt zināmā mērā vispārējs raksturs.

EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Reakcijas produktu sastāvu un tīrības pakāpi noteica ar AEŠH metodi. Hromatogrāfiskā sistēma ietvēra firmas Gilson sūkni (302. modelis) un 115 UV detektora ($\lambda = 254$ nm), firmas Hewlett Packard integratora HP 3396 A hromatogrammu reģistrācijai un apstrādei. Hromatogrāfisko atdalīšanu veica firmas Waters kolonnā ($3,9 \times 150$ mm) ar sorbentu Nova-Pak Silica. Kā kustīgā fāze tika izmantots etilacetāta maisījums ar heksānu (1:1), plūsmas ātrums 1,5 ml/min. Analizējamo šķīdumu paraugus (koncentrācija 0,1-1,0 mg/ml) ievadīja ar Rheodyne 7125 injektora palīdzību (ievadāmais tilpums 10-50 μ l); tos pirms analīzes uzglabāja tumša stikla pudelītēs. ^1H KMR spektrus reģistrēja ar Mercury-200 B spektrometru (200 MHz), šķīdinātājs DMSO- d_6 , iekšējais standarts TMS. Plānslāņa hromatogrāfiskā analīze veikta, izmantojot Silufol UV-254 plates, eluents - heksāns-etilacetāts, 1:1.

Kvantu ķīmiskie aprēķini veikti ar AM1metodi, izmantojot MOPAC 6 programmu [7]. Reaģentu, reakcijas produktu un reakcijas sistēmas ģeometrisko parametru pilna optimizācija veikta PRECISE līmenī.

Benzaldehīdu kondensācija ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu.

Kolbā ar atteces dzesinātāju pulverī saberztam nātrija hidroksīdam pievieno atbilstošu daudzumu benzaldehīda (**I-III**), piranona (**IV**), kā arī un etanolu. Enerģiski maisot ar magnētisko maisītāju, reakcijas masu 5 min laikā uzsilda līdz viršanai un vāra 4 stundas, vai iztur istabas temperatūrā. Reakcijas gaitā parasti vispirms no karsta šķīduma izgulsnējas Mihaeļa tipa adukts, ko nofiltrē, neatdzesējot reakcijas maisījumu. Krotonās kondensācijas

produkti gandrīz vienmēr gulsnējas, atdziestot reakcijas šķīdumam. Abus produktus pārkristalizē no etanola.

Lai noteiktu reālos produktu iznākumus, reakcijai beidzoties, masu atdzesē līdz istabas temperatūrai un ietvaicē. Atlikumu izžāvē gaisā līdz nemainīgam svaram, rūpīgi saberž viendabīgā pulverī un analizē hromatogrāfiski.

3-Ciān-4-fenilvinil-5,5-dimetil-2(5H)piranons (V). Iegūts no aldehīda **I** un piranona **IV**. Kuš. t. 144-146⁰C. ¹H KMR spektrs, δ (ppm): 1,2 (s, 6H, CH₃); 2,87 (s, 2H, piranona CH₂); 7,29 un 7,45 (d, 2H, J=16,2 Hz, CH=CH); 7,20-7,60 (m, 5H, fenilgrupas H). Atrasts, % : C 75,87; H 5,97; N 5,54. C₁₆H₁₅NO₂. Aprēķināts, % : C 75,87; H 5,97; N 5,53.

3-Ciān-4-(4-nitrofenilvinil)-5,5-dimetil-2(5H)piranons (VI). Iegūts no aldehīda **II** un piranona **IV**. Kuš. t. 224-226⁰C. ¹H KMR spektrs, δ (ppm): 1,55 (s, 6H, CH₃); 2,88 (s, 2H, piranona CH₂); 7,31 un 7,54 (d, 2H, J=16,2 Hz, CH=CH); 7,76 (d, 2H, J=9,0 Hz, fenilgrupas H₍₂₎, H₍₆₎); 8,3 (d, 2H, J=9,0 Hz, fenilgrupas H₍₃₎, H₍₅₎). Atrasts, % : C 64,40; H 4,67; N 9,35. C₁₆H₁₅NO₂. Aprēķināts, %: C 64,42; H 4,73; N 9,39.

3-Ciān-4-(4-dimetilaminofenilvinil)-5,5-dimetil-2(5H)piranons (VII) iegūts no aldehīda **III** un piranona **IV**. Kuš. t. 192-194⁰C. ¹H KMR spektrs, δ (ppm): 1,50 (s, 6H, CH₃); 2,81 (s, 2H, piranona CH₂); 3,08 (s, 6H, N(CH₃)₂); 6,68 (d, 2H, J=9,0 Hz, fenilgrupas H₍₂₎, H₍₆₎); 7,22 (s, 2H, CH=CH); 7,51 (d, 2H, J=9,0 Hz, fenilgrupas H₍₃₎, H₍₅₎). Atrasts, % : C 72,88; H 6,75; N 9,40. C₁₈H₂₀N₂O₂. Aprēķināts, %: C 72,95; H 6,80; N 9,45.

[Bis(2-okso-3-ciān-6,6-dimetil-5,6-dihidropiranil-4-metil)-metil] benzols (VIII) Iegūts no aldehīda **I** un piranona **IV** pēc vispārējās metodes. Kuš. t. 188-192⁰C. ¹H KMR spektrs, δ (ppm): 1,23 un 1,25 (s, 12H, CH₃); 2,52 (m, 4H, piranona CH₂); 3,10 (m, 4H, =C(CH₂)₂); 3,49 (m, 1H, HC-C); 7,25-7,45 (m, 5H, fenilgrupas) Atrasts, % : C 71,68; H 6,23; N 6,61. C₂₅H₂₆N₂O₄. Aprēķināts, %: C 71,75; H 6,26; N 6,69.

[Bis(2-okso-3-ciān-6,6-dimetil-5,6-dihidropirānil-4-metil)-metil]-4-nitrobenzols (IX).

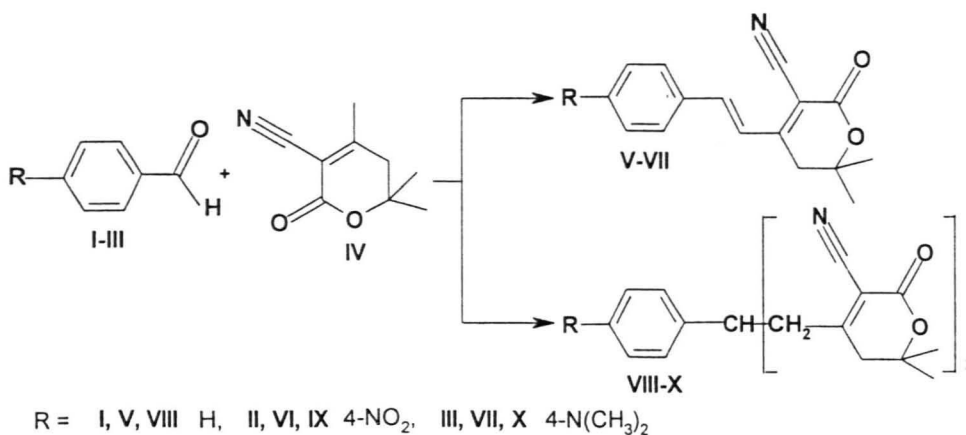
Iegūts no aldehīda **II** un piranona **IV**. Kuš. t. 204-207⁰C (sad). ¹H KMR spektrs, δ (ppm): 1,22 un 1,35 (s, 12H, CH₃); 2,84 (m, 4H, piranona CH₂); 3,11 un 3,71 (m, 5H, CH(CH₂)₂); 7,68 (d, 2H, J=9,6 Hz, fenilgrupas H₂ and H₆); 8,18 (d, 2H, J=9,6 Hz, fenilgrupas H₃, H₅). Atrasts, % : C 64,65; H 5,2; N 9,03. C₂₅H₂₅N₃O₆. Aprēķināts, %: C 64,79; H 5,44; N 9,07.

[Bis(2-okso-3-ciāno-6,6-dimetil-5,6-dihidropirānil-4-metil)-metil]-4-dimetilaminobenzols

(X). Pētāmajos apstākļos praktiski neveidojas.

REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Pētīta benzaldehīda (**I**), 4-nitro-(**II**) un 4-dimetilaminobenzaldehīda(**III**) reaģētspēja ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu (**IV**) katalītiska NaOH daudzuma klātbūtnē spirta vidē.



Neaizvietota benzaldehīda **I** gadījumā gan istabas, gan paaugstinātā temperatūrā un neatkarīgi no reaģentu molārās attiecības ar izteiktu pārsvaru rodas Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **VIII** (1.tab.). Šī produkta iznākums pieaug, palielinot katalizatora

daudzumu un reakcijas laiku. Krotonās kondensācijas produkta **V** veidošanos hromatogrāfiski novēroja tikai reakcijai beidzoties.

Kondensējoties aldehīdam **II** ar divām piranona **IV** molekulām, elektronakceptorās NO₂ grupas ietekmē pārsvarā rodas savienojums **IX** ar nedaudz zemāku iznākumu, nekā neaizvietotā benzaldehīda gadījumā. Un tikai, ja molārā attiecība aldehīds :piranons ir 1.5:1, Mihaeļa tipa pievienošanās produkts vairs nerodas, un kondensācijas produkta **VI** iznākums sasniedz 60%.

1. tabula

Benzaldehīdu kondensācija ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu **IV**

R	Molārās attiecības aldehīds ^a : piranons: NaOH	Reakcijas temperatūra, °C	Laiks, h	Reakcijas produkta iznākums, %	
				krotonās kondensācijas produkts	Mihaeļa tipa pievienošanās produkts
H	1:1:0,06	20	2,5	-	63,5
H	1:2:0,06	78	1	-	41,5
H	1:2:0,06	78	4	3,1 ^b	57,6 ^c
H	1:2:0,13	78	4	-	81,4
4-NO ₂	1:2:0,06	78	4	22,6 ^d	75,3 ^e
4-NO ₂	1.5:1:0,06	78	4	60,0	-
4-N(CH ₃) ₂	1:2:0,06	78	4	11,7 ^f	1, ^k

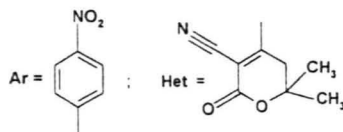
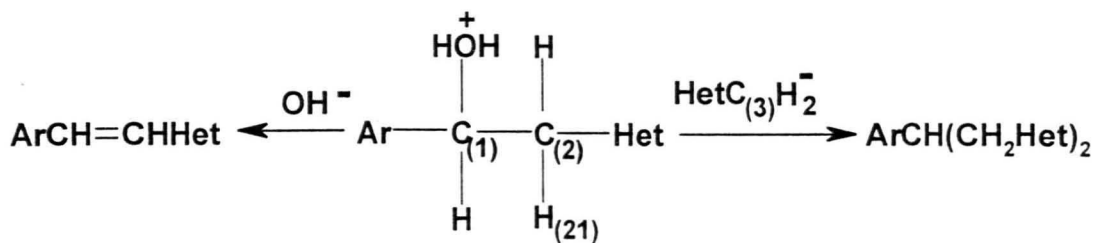
^aAldehīda sākumkoncentrācija 0,9 mol/l; ^brodas pēc 4 h; ^crodas pēc 15 min; ^drodas reaģentu savienošanas brīdī; ^erodas pēc 5 min; ^frodas pēc 1 h; ^krodas pēc 3 h.

Elektrondonorā aizvietotāja klātbūtnē, kā jau varēja gaidīt, reakcijas ātrums krasi samazinājās un tikai līdz 76% piranona **IV** izreaģēja. Produkta **X** iznākums samazinājās līdz 1,7% un krotonās kondensācijas produkta **VII** iznākums bija 11,7%.

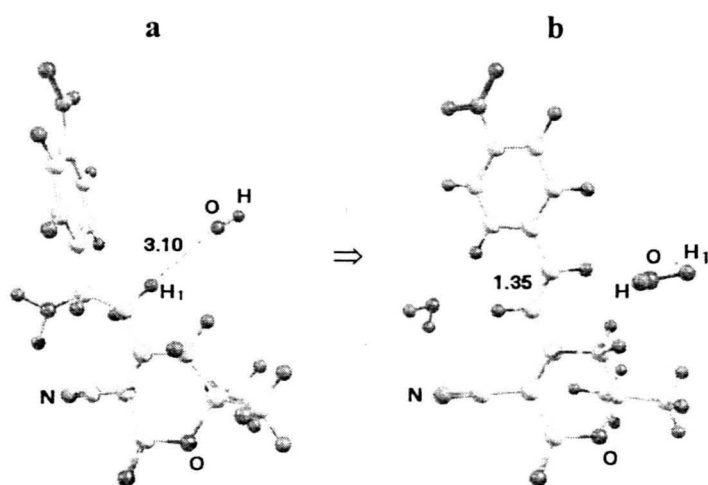
Reakcijas produktu kvantitatīvā sastāva noteikšanai, tos neizdalot no maisījuma, izmantoja AEŠH metodi. Procesa dinamikas pētīšanai izmantota plānslāņa hromatogrāfiskā analīze.

Reakcijas mehānismu pētījām, izmantojot pusempīrisko kvantu ķīmisko AM1 metodi. Atbilstoši mūsu priekšstatiem par piridīnaldehīdu kondensācijas mehānismu ar CH-skābēm bāziska katalizatora klātbūtnē [6], abi reakcijas produkti (**VI** un **IX**) veidojas no viena un tā paša starpsavienojuma (hidroksisavienojuma), kas rodas benzaldehīda **II** un piranona **IV** aldolās kondensācijas rezultātā.

Reakcijas virziens ir atkarīgs no uzbrūkošā nukleofila dabas. Protonētais hidroksisavienojums, reaģējot ar OH^- jonu, var veidot krotonās kondensācijas produktu:

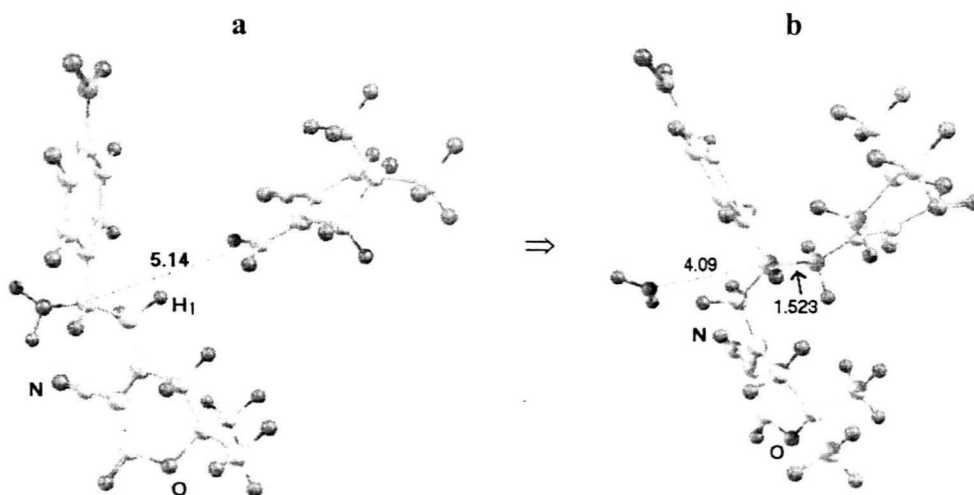


Izejpozīcijā OH^- jons ir izvietots saites $\text{C}_{(2)}-\text{H}_{(21)}$ turpinājumā, 3,10 Å attālumā no atoma $\text{H}_{(21)}$ (sk.1a. att.). Kad attālums samazinājies līdz 2,857 Å, no $\text{C}_{(21)}$ atoma atšķēlas ūdens molekula, un tālākajā gaitā OH^- jons atrauj $\text{H}_{(21)}$ no $\text{C}_{(2)}$ atoma, veidojot vēl vienu ūdens molekulu un krotonās kondensācijas produktu **VI** (1b. att.). Reakcijas sistēmas protonēts aldols - OH^- jons kvantu ķīmiskie aprēķini rāda, ka jonu mijiedarbība notiek patvaļīgi, bez enerģētiskās barjeras pārvarēšanas. Reakcijas siltums ir -1011,7 kJ/mol. Savienojuma **VI** dubultsaites garums ir 1,5 Å, kas saskan ar literatūras datiem [6].



1. att. Sistēma protonēts hidroksisavienojums - OH^- jons sākumstāvoklī (a) un reakcijas produkti - savienojums VI un divas ūdens molekulas (b). Attālumi uzrādīti angstrēmos.

2a. attēlā ir parādīta sistēma protonētais hidroksisavienojums - HetCH_2^- jons; attālumi $\text{C}_{(3)}\text{-C}_{(1)}$ un $\text{C}_{(3)}\text{-H}_{(1)}$ ir attiecīgi 5,14 un 3,30 Å.



2. att. Sistēma protonēts hidroksisavienojums - HetCH_2^- jons sākumstāvoklī (a) un reakcijas produkti - savienojums IX un ūdens molekula (b). Attālumi uzrādīti angstrēmos.

HetCH₂⁻ jons, kura C₍₃₎ atoms ir negatīvi lādēts (-0,386), uzbrūk pozitīvi lādētam hidroksisavienojuma C₍₁₎ atomam (0,146). Kad attālums C₍₃₎-C₍₁₎ ir samazinājies līdz 4,895 Å, no C₍₁₎ atoma atšķeļas ūdens molekula. Kad attālums starp C₍₃₎ un C₍₁₎ atomiem ir sasniedzis 1,523 Å, veidojas savienojums **IX** (sk. 2b. att.). Šajā stāvoklī attālums starp ūdens molekulu un C₍₁₎ ir 4,087 Å. Procesa vizualizācija datorā rāda, ka reakcijas gaitā pakāpeniski notiek C₍₁₎ atoma konfigurācijas apgriezenība (Valdena apgriezenība). Reakcijas siltums -697,0 kJ/mol.

Tādējādi, aldehīda **II** kondensācijas reakcijā ar piranonu **IV** bāziska katalizatora klātbūtnē rodas gan krotonās kondensācijas, gan Mihaeļa tipa pievienošanās produkti. Šīs reakcijas mehānisma teorētiskā analīze rāda, ka abu produktu veidošanās var notikt no viena un tā paša starpprodukta atkarībā no tā, kurš anjons tam uzbrūk. Protonētajam hidroksisavienojumam mijiedarbojoties ar OH⁻ jonu, veidojas nepiesātinātais produkts **VI**, ar HetCH₂⁻ jonu – Mihaeļa tipa pievienošanās produkts **IX**.

Iepriekš publicētajā darbā [6] par 3-pīridīnaldehīda kondensāciju ar 3-ciān-4,5,5-trimetil-2(5H)furanonu parādīts, ka reakcija starp HetCH₂⁻ jonu un protonēto hidroksisavienojumu notiek reģioselektīvi. Atkarībā no HetCH₂⁻ jona uzbrukuma virziena var notikt gan bimolekulārā aizvietošana S_N2, gan bimolekulārā eliminēšana E₂. Ja HetCH₂⁻ jona uzbrukums vērsts C₍₁₎ atoma virzienā, notiek bimolekulārā nukleofilā aizvietošana, kuras rezultātā veidojas Mihaeļa tipa pievienošanās produkts. Turpretī ja HetCH₂⁻ jons uzbrūk H₁ atomam, reakcijas gaitā veidojas olefīns un izejviela – laktons **IV** (bimolekulārā eliminēšana E₂).

Šajā darbā pētītajā piranona **IV** un aldehīda **II** reakcijā visos gadījumos, neatkarīgi no izvēlēta sākumstāvokļa, HetCH₂⁻ jons piedalās tikai bimolekulārajā aizvietošanā, t.i. reakcija starp HetCH₂⁻ jonu un protonēto hidroksisavienojumu nav reģioselektīva. Acīmredzot šis

anjons var iesaistīties tikai Mihaeļa adukta tipa pievienošanās savienojuma veidošanā un līdz ar to produkta **IX** iznākums ir ievērojami lielāks nekā furanona reakcijā ar 3-pīridīnkarbaldehīdu.

Secinājumi. Abi 4-nitrobenzaldehīda reakcijas ar 3-ciān-4,6,6-trimetil-2-(5,6-dihidro)piranonu produkti (krotonās kondensācijas un Mihaeļa adukta tipa pievienošanās savienojumi) veidojas paralēli no viena un tā paša starpsavienojuma. Atrastajam reakcijas mehānismam zināmā mērā piemīt vispārējs raksturs.

Literatūra

1. Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F. *Organic Synthesis in Water*, Ed. P.A. Grieco, Blackie Academic and Professional, London, 1998, 250.
2. Marvel C. S., Coleman L.E.; Scott G. P. *J.Org.Chem.*, 1955, **20**, 1785.
3. Цукерман С.В., Чанг К-С., Лаврушин В.Ф. *ЖОХ*, 1964, 34, 832.
4. Wachter-Jurcsak N., Radu C., Redin K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 3903.
5. Leite L., Jansone D., Veveris M., Cirule H., Popelis Y., Melikyan G., Avetisyan A., Lukevics E. *Eur. J.Med. Chem.*, 1999, **34**, 10, 859.
6. Fleisher M., Jansone D., Andreeva G., Leite L., Lukevics E. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2001, **37**, 6, 688.
7. Stewart J. J. P. Program package MOPAC (QCPE N 455), version 6.
8. Allen F.A., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen G., Taylor R. *J.Chem.Soc., Perkin Trans. II*, 1987, 12, S1.

Attēlu nosaukumi

1. att. Sistēma protonēts hidroksisavienojums - OH^- jons sākumstāvoklī (a) un reakcijas produkti - savienojums **VI** un divas ūdens molekulas (b). Attālumi uzrādīti angstrēmos.

2. att. Sistēma protonēts hidroksisavienojums - HetCH_2^- jons sākumstāvoklī (a) un reakcijas produkti - savienojums **IX** un ūdens molekula (b). Attālumi uzrādīti angstrēmos.

Jansone D., Fleisher M., Kažoka H., Popelis J., Veretennikova N., Leite L., Lukevics E.

Condensation of Benzaldehydes with 3-Cyano-4,6,6-Trimethyl-2-(5,6-dihydro)pyranone.

Summary

The base-catalyzed reaction of benzaldehydes with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)pyranone proceeds unusually, and is accompanied by the formation of the Michael-type addition compounds along with the traditional aldol condensation products.

Янсоне Д., Флейшер М., Кажока Х., Попелис Ю., Веретенникова Н., Лейте Л., Лукевиц Э.

Конденсация бензальдегидов с 3-циано-4,6,6-триметил-2-(5,6-дигидро)пираноном.

Резюме

Реакция бензальдегидов с 3-циано-4,6,6-триметил-2-(5,6-дигидро)пираноном в присутствии основных катализаторов протекает нетрадиционно и одновременно с обычными продуктами альдольной конденсации приводит к образованию продуктов типа аддукта Михаэля.

Л. Лейте, Д. Янсоне, М. Флейшер, Х. Кажока, Ю. Попелис,
Н. Веретенникова, И. Шестакова, И. Домрачева, Э. Лукевиц

**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ФЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ 6,6-ДИМЕТИЛ-3-ЦИАНО-(5,6-ДИГИДРО)-2-
ПИРАНОНА**

Синтезированы фенилпроизводные 6,6-диметил-3-циано-(5,6-дигидро)-2-пиранона конденсацией замещенных бензальдегидов с 4,6,6-триметил-3-циано-(5,6-дигидро)-2-пираноном в присутствии каталитических количеств NaOH. В качестве продуктов реакции образуются фенилвиниллактоны и соединения типа аддукта реакции Михаэля. Полуэмпирическим методом AM1 показано, что указанные продукты могут образовываться через одно и то же промежуточное соединение. Некоторые из синтезированных фенилвинил-(5,6-дигидро)-2-пиранонов обладают цитотоксическим эффектом, что соответствует прогнозу экспертной системы OREX.

Ключевые слова: фенилпроизводные δ -лактона, бензальдегид, механизм кротоновой конденсации, полуэмпирический метод AM1, эксперт-система OREX, цитотоксическая активность.

Нами было показано, что реакция метилпроизводных γ - и δ -лактонов с пиридинальдегидами осуществляется по нетрадиционному механизму, согласно которому наряду с продуктами кротоновой конденсации

образуются продукты реакции одной молекулы альдегида с двумя молекулами пиранона [1]. В то же время в работах [2, 3], посвященных конденсации бензальдегидов с указанными лактонами, никаких отклонений от классического механизма реакции кротоновой конденсации установлено не было.

Целью настоящей работы является более детальное исследование конденсации 4,6,6-триметил-3-циано-(5,6-дигидро)-2-пиранона (1) с замещенными бензальдегидами (2–10), выяснение влияния особенностей электронного строения альдегида на соотношение двух путей реакции конденсации с СН-кислотой.

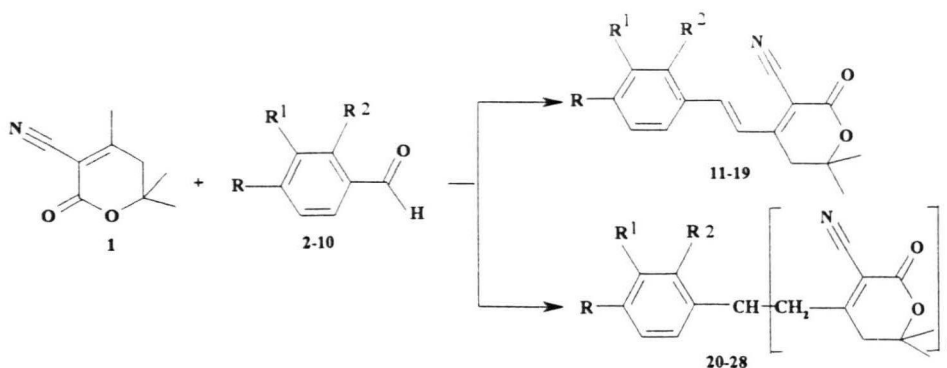
Ранее нами было показано, что 6,6-диметил-4-(4-нитрофенилвинил)-3-циано-(5,6-дигидро)-2-пиранон, также как его аналоги с пиридилсодержащими заместителями, обладает выраженной кардиоваскулярной активностью [1], поэтому второй целью работы было проведение анализа потенциальной биологической активности синтезированных соединений при помощи экспертной системы OREX, а также экспериментальная проверка установленного соотношения структура-активность.

Реакция альдегидов 2–10 с пираноном 1 проводилась в этаноле в присутствии каталитических количеств NaOH при молярных отношениях пиранон : альдегид : NaOH = 0.7–2 : 1 : 0.06–0.13. Начальная концентрация пиранона 1.87 моль/л, альдегидов 0.93 моль/л. Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что в результате реакции всех альдегидов с пираноном 1 образуются два соединения (продукт

кетоновой конденсации 11–19 и соединение типа аддукта реакции Михаэля 20–28), время появления которых и выход зависят от характера заместителя альдегида и температуры.

Для сравнения реакционной способности бензальдегидов с различными заместителями количественный выход продуктов реакции определялся методом ВЭЖХ без выделения их из реакционной смеси. Контроль динамики процесса осуществлялся методом тонкослойной хроматографии.

Как видно из табл. 1 при реакции с пираноном незамещенного альдегида 2 преимущественно образуется продукт типа аддукта реакции Михаэля 20 независимо от температуры реакции и молярного соотношения реагентов. Выход этого соединения увеличивается с ростом количества катализатора и временем реакции. Появление продукта кетоновой конденсации 11 хроматографически наблюдалось только через 4 часа.



2, 11, 20 $R, R^1, R^2 = H$; 3, 12, 21 $R = NO_2, R^1, R^2 = H$;
 4, 13, 22 $R = Cl, R^1, R^2 = H$; 5, 14, 23 $R = Cl, R^1 = H, R^2 = Cl$;
 6, 15, 24 $R = NMe_2, R^1, R^2 = H$; 7, 16, 25 $R = Me, R^1, R^2 = H$;
 8, 17, 26 $R = OH, R^1, R^2 = H$; 9, 18, 27 $R = OMe, R^1, R^2 = H$;
 10, 19, 28 $R = OH, R^1 = OMe, R^2 = H$

Таблица 1

Реакция пиранона 1 с бензальдегидами 2–10 при температуре 78 °С.

Альдегид	R	R ¹	R ²	Молярное отношение альдегид: пиранон:NaOH	Время, ч	Выход продуктов реакции, %	
						кратононовой конденсации	типа аддукта реакции Михаэля
2	H	H	H	1 : 1 : 0.06	2.5*	–	63.5
2	H	H	H	1 : 2 : 0.06	1	–	41.5
2	H	H	H	1 : 2 : 0.06	4	3.1* ²	57.6* ³
2	H	H	H	1 : 2 : 0.13	4	–	81.4
3	NO ₂	H	H	1 : 2 : 0.06	4	22.6* ⁴	75.3* ⁵
3	NO ₂	H	H	1 : 0.7 : 0.06	4	60.0	–
4	Cl	H	H	1 : 2 : 0.06	4	15.2	52.7
5	Cl	H	Cl	1 : 2 : 0.06	4	33.3	52.0
6	NMe ₂	H	H	1 : 2 : 0.06	4	11.7* ⁶	1.7* ⁷
7	Me	H	H	1 : 2 : 0.06	0.1	10.9	22.7
8	OH	H	H	1 : 2 : 0.06	0.5	24.6	21.7
9	OMe	H	H	1 : 2 : 0.06	1	14.8	39.8
10	OH	OMe	H	1 : 2 : 0.06	0.5	37.9	13.2

*Температура реакции 20 °С;

*²Образуется через 4 ч;*³Образуется через 15 мин после смешения реагентов;*⁴Образуется в момент смешения реагентов;*⁵Образуется через 5 мин;*⁶Образуется через 1 ч;*⁷Образуется через 3 ч.

Продукты реакции пиранона 1 и альдегида 8 выделить не удалось, но судя по данным хроматографии и ¹H ЯМР образуются оба соединения 17 и 26. При соотношении пиранон : альдегид 3, равном 2 : 1, образуется главным образом соединение 21, но, благодаря влиянию электроноакцепторного заместителя NO₂, с более низким выходом, чем в случае незамещенного альдегида. И только, если молярное отношение альдегид : пиранон составляло 1.5 : 1, продукт типа аддукта реакции Михаэля в продуктах реакции больше обнаружить не удастся.

В случае электронодонорного заместителя NMe₂ (альдегид 6), как и следовало ожидать, скорость реакции резко уменьшается и более 76%

следовало ожидать, скорость реакции резко уменьшается и более 76% пиранона остаются непрореагировавшими и после 4-х часовой реакции. Выход продукта **24** в этом случае составляет только 1.7%.

Строение полученных лактонов доказано на основании спектров ^1H ЯМР, характеристики которых приведены в табл. 2 и 3.

Согласно параметрам спектров ^1H ЯМР винильный фрагмент лактонов **11–16**, **18**, **19** имеет транс-конфигурацию ($^3J = 15.9–16.2$ Гц). Сопоставление изменений ХС обоих винильных протонов при смене заместителя в фенильном кольце дает основание отнести слабополюный дублет к поглощению протона у атома С, к которому присоединена фенильная группа ($\Delta\delta = 0.42$ м. д.), а сильнополюный дублет к поглощению протона у атома С, к которому присоединен пиранон ($\Delta\delta = 0.26$ м. д.).

Обращает внимание то, что в спектрах лактонов **11–16**, **18**, **19** протоны CH_2 и протоны обоих метильных групп пиранона магнитно эквивалентны, в то время как в лактонах **20–28** ХС тех же протонов различаются (0.04–0.16 и 0.02–0.17 м. д. соответственно). Модели Дрейдinга показывают, что пираноновое кольцо имеет форму искаженного полукресла и при смене заместителя в положении 2 пиранона, изменяется скорость конформационных переходов. Магнитная неэквивалентность наблюдается также для протонов CH_2 фрагментов $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ ($^2J = 12.4–13.2$ Гц), что может быть обусловлено значительным объемом замещенных пиранонов, препятствующим свободному вращению по связи CH_2 –пиранон.

В соответствии с нашими представлениями о механизме кротоновой конденсации пиридинальдегидов с фураноном оба продукта реакции бензальдегидов с пираноном **1** должны образовываться через один и тот же промежуточный продукт альдольной конденсации [3].

Проверка этого предположения была проведена методом квантовой химии [4], используя в качестве модельной реакции конденсацию пиранона **1** с альдегидом **3**. Визуализация и анимация полученных результатов осуществлялись с помощью Jmol программы [5], для создания

Когда это расстояние уменьшается до 2.86 Å, от атома C₍₁₎ уходит молекула воды (рис.1б). В дальнейшем под воздействием иона OH⁻ атом H₍₁₎ отрывается от атома C₍₂₎, что приводит к образованию еще одной молекулы воды и продукта **12** (рис. 1в). Таким образом, данное направление реакции осуществляется по E2 механизму. Расчеты показывают, что реакция идет самопроизвольно без преодоления энергетического барьера. Теплота реакции -1011.7 кДж/моль. Длина двойной связи соединения **12** 1.35 Å, что соответствует литературным данным [7].

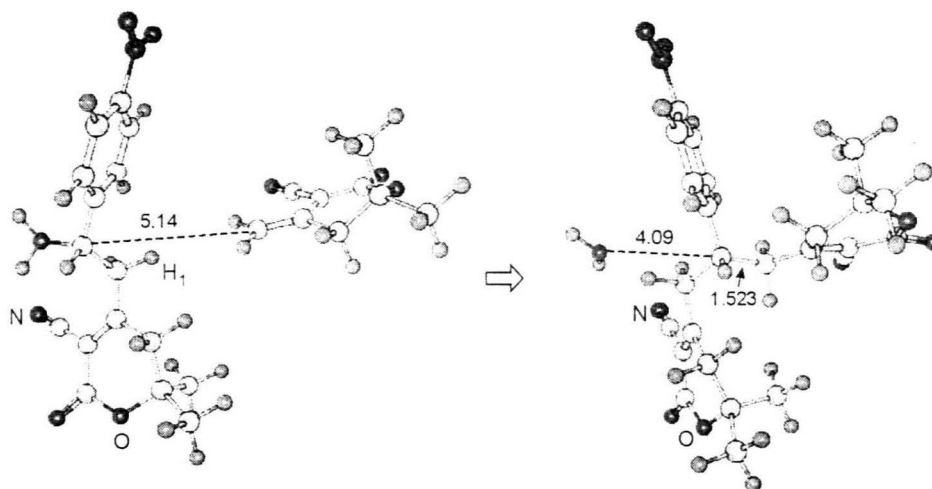


Рис. 2. Реакция промежуточного продукта **A** и HetCH_2^- иона.
a – исходное состояние;
b – продукты реакции (соединение **21** и молекула воды).

На рис. 2а показано выбранное стартовое положение при расчете реакционной системы, включающей промежуточное соединение **A** и ион HetCH_2^- . Расстояния C₍₃₎-C₍₁₎ и C₍₃₎-H₍₁₎ равны соответственно 5.14 и 3.30 Å. Ион HetCH_2^- , у которого атом C₍₃₎ заряжен отрицательно (-0.386), атакует положительно заряженный атом C₍₁₎ (0.146) промежуточного

аниона направлена на атом $C_{(1)}$ промежуточного соединения (имеющего строение, аналогичное соединению А в настоящей работе), происходит бимолекулярное нуклеофильное замещение (S_N2), в результате которого образуется продукт типа аддукта реакции Михаэля. В то же время в результате атаки на атом $H_{(1)}$ образуется этилпроизводное фуранона и исходный фуранон, то есть происходит реакция бимолекулярного элиминирования E2.

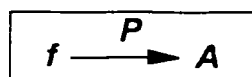
Как следует из результатов квантовохимического анализа, в случае реакции пиранона 1 с альдегидом 3 взаимодействие промежуточного соединения А с депротонированным пираноном протекает нерегиоселективно и независимо от направления атаки аниона образуется только продукт типа аддукта реакции Михаэля. Этим, возможно, объясняется тот факт, что в близких условиях выход продукта 21 выше выхода соединения этого же типа при реакции 4,5,5-триметил-3-циано-2(5H)-фуранона с 3-пиридинкарбальдегидом (соответственно 81.4 и 59.5%).

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о достаточно общем характере особенностей протекания реакции δ - и γ -метиллактонов с арил- и гетарилальдегидами, заключающихся в образовании не только продукта кротоновой конденсации, но и продукта типа аддукта реакции Михаэля.

Для прогнозирования биологической активности синтезированных соединений была использована экспертная система OREX (Optimized Recognizing Expert System), разработанная в Латвийском Институте органического синтеза [8, 9]. OREX – система программ для создания и анализа базы данных и базы знаний, а также для предсказания биологической активности. Алгоритмы логико-структурного подхода основаны на отборе и последующем использовании надежных признаков биологической активности, то есть структурных фрагментов,

определяющих тип биологической активности. Описание химической структуры основано на дескрипторных центрах и графах, представляющих топологию молекулы. Основываясь на дескрипторных центрах программа кодирует структуру соединения, выделяя дескрипторы, которые в конечном счете являются абстрактным представлением структуры. Из набора дескрипторов отбираются признаки активности согласно рабочим правилам системы типа:

если соединение обладает признаком f , тогда с вероятностью P оно будет проявлять активность A .



Признаки отбирают из возможных кандидатов согласно их статистической оценке, определенной на базе данных, используемой в качестве статистической выборки. При скрининге синтезированных нами соединений в программе OREX показано, что фенилвинилпроизводным γ -лактона может быть присуща противораковая активность. С определенной степенью вероятности можно сказать, что механизм их действия осуществляется путем ингибирования синтеза РНК, а также фактора некроза опухоли в соответствующих системах (рис.3).

На основании результатов прогнозирования была проверена цитотоксическая активность синтезированных соединений на монослойной линии опухолевых клеток MG-22A (мышинная гепатома) и их способность стимулировать биосинтез радикалов оксида азота, одной из возможных составляющих цитотоксического эффекта (табл.4).

Наибольшей цитотоксической активностью обладают нитрофенилвинил- и хлорфенилпроизводные пиранона (соединения 12 и 13), которые в низкой концентрации (5 и 6 мкг/мл соответственно) обеспечивают гибель клеток линии MG-22A. Высокий уровень генерирования NO• в клетках характерен для пиранона 13 (800%, окрашивание CV), чем может объясняться и его высокая кардиоваскулярная активность [1].

Т а б л и ц а 4

Биологический эффект фениллактонов *in vitro*
на монослойной культуре MG-22A

Соединение	Цитотоксичность, мкг/мл		Генерация NO• (100%CV)
	TD ₅₀ (CV)*	TD ₅₀ (МТТ)	
11	26	48	67
12	5	33	21
13	6	17	800
14	58	75	17
15	**	**	5
16	28	42	50
18	34	32	50
19	**	**	6
20	**	**	9
22	52	58	300
23	**	**	15
25	55	74	53
26	**	**	11
27	**	**	9
28	**	**	7

*D₅₀ – концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток, мкг/мл; CV – окрашивание кристаллическим фиолетовым; МТТ – окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5- дифенилтетразолия [10, 11]; оксид азота NO определен методом Грейса в культуральной среде над клетками в пересчете на 100% живых клеток при окрашивании CV[10];

** Цитотоксический эффект отсутствует

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выход продуктов реакции определялся при помощи ВЭЖХ на колонке Nova-Pak Silica (3.9×150 мм). Скорость подачи элюента (этилацетат–гексан 1 : 1) 1.5 мл/мин, детектор УФ 254 нм. Спектры ЯМР ¹H регистрированы на приборе Mercury-200В (200 МГц) в CDCl₃ и DMSO-d₆, в качестве внутреннего стандарта использован ТМС. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент этилацетат–гексан 1:1.

Квантовохимические расчеты проводились полуэмпирическим методом AM1 по программе MOPAC 6 [4] с полной оптимизацией геометрии реагентов, реакционной системы и продуктов реакции в режиме EF на уровне PRECISE.

Общий метод конденсации 4,6,6-триметил-3-циано-(5,6-дигидро-2-пиранона с бензальдегидами. Смесь пиранона 1, бензальдегида 2–10 и NaOH в этаноле нагревают, перемешивая, до температуры кипения и кипятят 4 ч или выдерживают при комнатной температуре. Выпавший продукт типа аддукта реакции Михаэля отфильтровывают, не охлаждая реакционной смеси, после охлаждения до комнатной температуры отфильтровывают этенилпроизводное лактона. Оба продукта перекристаллизовывают из этанола.

Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийского Совета по науке (Программа "Развитие современных методов органической химии с целью создания промышленного производства новых медицинских препаратов в Латвии").

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Leite, D. Jansone, M. Veveris, H. Cirule, Y. Popelis, G. Melikyan, A. Avetisyan, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 859 (1999).
2. A. Perjessy, A. Avetisyan, A. Aknazaryan, G. Melikyan, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **54**, 1666 (1989).
3. М. Флейшер, Д. Янсоне, Г. Андреева, Л. Лейте, Э. Лукевиц, *ХГС*, **748** (2001).

4. J. J. P. Stewart, Program package MOPAC (QCPE N 455) version 6.
5. JMol: <http://www.chem.columbia.edu/~gezelter>.
6. ChemCraft: <http://chemcraft.boom.ru>
7. F. A. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. II*, S1 (1987).
8. А. Розенблит, В. Голендер. *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств*. Рига, Зинатне, 1983.
9. N. Veretennikova, A. Skorova, V. Kudryashova, A. Rozenblit, A. Barkans, Ya. Betinsh, V. Drboglav, L. Gitlina, Ya. Grinfelds, P. Mellis, D. Petersone, V. Shatokhin. SAR investigation of biologically active compounds using OREX expert system / In: *QSAR in Environmental Sciences - VII* / Ed. by Fei Chen & Gerrit Schuurmann, Setac/Setac Foundation, 1997, p. 115–131.
10. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leucocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).
11. P. J. Freshney. *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*. Wiley-Liss: New York, 1994, 296–297.

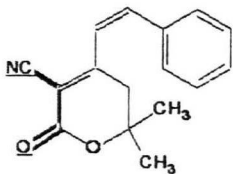
Латвийский Институт органического
синтеза
Рига, LV-1006, Латвия,
e-mail: leite@osi.lv

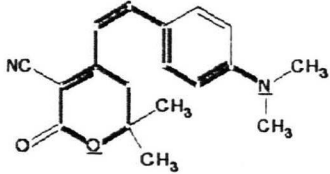
Спектры ЯМР ^1H лактонов 11–16, 18, 19

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Рассчитано, %			Т. пл., °С	ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., (J , Гц)
		С	Н	Н		
11	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	<u>75.87</u> 75.87	<u>5.97</u> 5.97	<u>5.54</u> 5.53	144–146	1.52 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.87 (с, 2H, CH_2 пиранона); 7.29 и 7.45 (д и д, 2H, $J = 16.2$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.3–7.7 (м, 5H, Ph)
12	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>64.40</u> 64.42	<u>4.67</u> 4.73	<u>9.35</u> 9.39	224–226	1.55 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.88 (с, 2H, CH_2 пиранона); 7.31 и 7.54 (д и д, 2H, $J = 16.2$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.76 (м, 2H, $J = 9.0$, Ph H ₂ , H ₆); 8.3 (м, 2H, $J = 9.0$, Ph 3-H, 5-H)
13	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	<u>66.74</u> 66.79	<u>4.84</u> 4.90	<u>4.88</u> 4.87	180–182	1.53 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.86 (с, 2H, CH_2 пиранона); 7.25 и 7.46 (д и д, 2H, $J = 16.1$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.42 (м, 2H, $J = 8.9$, Ph 2-H, 6-H); 7.55 (м, 2H, $J = 8.9$, Ph 3-H, 5-H)
14	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	<u>59.69</u> 59.65	<u>4.06</u> 4.07	<u>4.29</u> 4.35	212–214	1.55 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.88 (с, 2H, CH_2 пиранона); 7.34 (дд, 1H, $J = 8.6$ и 2.0, Ph H ₅) 7.38 и 7.63 (д и д, 2H, $J = 16.2$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.47 (д, 1H, $J=2.0$ Ph 3-H); 7.74 (д, 1H, $J = 8.6$, Ph 6-H)
15	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>72.88</u> 72.95	<u>6.75</u> 6.80	<u>9.40</u> 9.45	192–194	1.50 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.81 (с, 2H, CH_2 пиранона); 3.08 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.68 (м, 2H, $J = 9.0$, Ph 2-H, 6-H); 7.22 (с, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.51 (м, 2H, $J = 9.0$, Ph 3-H, 5-H)
16	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	<u>76.36</u> 76.38	<u>6.40</u> 6.41	<u>5.26</u> 5.24	143–145	1.52 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.40 (с, 3H, Ph CH_3); 2.85 (с, 2H, CH_2 пиранона); 7.24 (м, 2H, $J = 8.2$, Ph 3-H, 5-H); 7.26 и 7.39 (д и д, 2H, $J = 15.6$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.51 (м, 2H, $J = 8.2$, Ph 2-H, 6-H)
18	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	<u>72.06</u> 72.07	<u>6.06</u> 6.05	<u>4.93</u> 4.94	139–141	1.51 (с, 6H, CH_3 пиранона); 2.84 (с, 2H, CH_2 пиранона); 3.87 (с, 3H, OCH_3); 6.95 (м, 2H, $J = 8.9$, Ph 2-H, 6-H); 7.25 и 7.31 (д и д, 2H, $J = 15.9$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.58 (м, 2H, $J = 8.9$, Ph 3-H, 5-H)
19	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	<u>68.19</u> 68.22	<u>5.72</u> 5.72	<u>4.66</u> 4.68	233–236 (разл.)	1.42 (с, 6H, CH_3 пиранона); 3.09 (с, 2H, CH_2 пиранона); 3.84 (с 3H, OCH_3); 6.89 (д, 1H, $J = 7.8$, Ph 5-H); 7.12 и 7.64 (д и д, 2H, $J = 15.9$, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.2–7.4 (м, 2H, Ph 2-H, 6-H); 10.0 (с, 1H, OH)

Характеристики лактонов 20–28

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Расчитано, %			Т. пл., °С	ЯМР ¹ Н (в ДМСО-d ₆), δ, м.д., (J, Гц)
		С	Н	N		
20	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄	<u>71.72</u> 71.75	<u>6.26</u> 6.26	<u>6.70</u> 6.69	188–192	1.23 и 1.25 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.33 и 2.49 (д и д, J = 18.9, 4Н, CH ₂ пиранона); 3.00 (дд, 2Н, J = 12.4 и 10.4 CH(CH ₂) ₂); 3.09 (дд, 2Н, J = 12.4 и 5.6 CH(CH ₂) ₂); 3.49 (м, 1Н, СН); 7.2–7.5 (м, 5Н, Ph)
21	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆	<u>64.65</u> 64.79	<u>5.42</u> 5.44	<u>9.03</u> 9.07	204–207 (разл.)	1.22 и 1.35 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.75 и 2.80 (д и д, 4Н, CH ₂ пиранона); 3.02 и 3.08 (м и м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.71 (м, 1Н, СН); 7.68 (м, 2Н, J = 9.6, Ph 2-Н и 6-Н); 8.18 (м, 2Н, J = 9.6, Ph 3-Н, 5-Н)
22	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O ₄	<u>66.27</u> 66.30	<u>5.57</u> 5.56	<u>6.14</u> 6.18	183–185 (разл.)	1.18 и 1.32 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.75 и 2.81 (д и д, 4Н, CH ₂ пиранона); 3.00 и 3.04 (м и м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.51 (м, 1Н, СН); 7.40 (с, 4Н, Ph)
23	C ₂₅ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄	<u>61.63</u> 61.61	<u>4.87</u> 4.96	<u>5.69</u> 5.75	212–214	1.23 и 1.30 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.73 и 2.77 (д и д, 4Н, CH ₂ пиранона); 3.05 и 3.11 (м и м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.97 (м, 1Н, СН); 7.4–7.8 (м, 3Н, Ph)
25	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	<u>72.16</u> 72.20	<u>6.52</u> 6.53	<u>6.47</u> 6.48	185–187	1.16 и 1.33 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.25 (с, 3Н, Ph CH ₃); 2.73 и 2.82 (д и д, 4Н, J = 19.1, CH ₂ пиранона); 2.95 и 3.04 (м и м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.50 (м, 1Н, СН); 7.12 (м, 2Н, J = 7.8, Ph 2-Н, 6-Н); 7.22 (м, 2Н, J = 7.8, Ph 3-Н, 5-Н)
26	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ · 0.5 H ₂ O	<u>67.76</u> 67.71	<u>6.18</u> 6.14	<u>6.26</u> 6.32	157–160 (разл.)	1.16 и 1.31 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.72 и 2.79 (д и д, 4Н, CH ₂ пиранона); 2.8–3.1 (м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.35 (м, 1Н, СН); 6.68 (м, 2Н, J = 8.5, Ph 2-Н, 6-Н); 7.14 (м, 2Н, J = 8.5, Ph 3-Н, 5-Н); 9.37 (с, 1Н, OH)
27	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>69.54</u> 69.63	<u>6.24</u> 6.29	<u>6.30</u> 6.25	193–196 (разл.)	1.16 и 1.32 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.72 и 2.83 (д и д, 2 Н, J = 19.2, CH ₂ пиранона); 2.95 и 3.03 (м и м, 4Н, CH(CH ₂) ₂); 3.50 (м, 1Н, СН); 3.71 (с, 3Н, OCH ₃); 6.87 (м, 2Н, J = 8.6, Ph H ₂ , H ₆); 7.26 (м, 2Н, J = 8.6, Ph 3-Н, 5-Н)
28	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₆ · 0.5 C ₂ H ₅ OH· 0.5 H ₂ O	<u>65.55</u> 65.31	<u>6.31</u> 6.50	<u>5.63</u> 5.64	158–160 (разл.)	1.23 и 1.33 (с и с, 12Н, CH ₃ пиранона); 2.70 и 2.86 (д и д, 4Н, J = 19.1, CH ₂ пиранона); 3.10 (дд, 2Н, J = 13.2 и 5.6, CH(CH ₂) ₂); 3.23 (дд, 2Н, J = 13.2 и 10.0, CH(CH ₂) ₂); 3.57 (м 1Н, СН); 3.90 (с, 3Н, OCH ₃); 6.72 (д, 1Н, J = 8.0, Ph 5-Н); 6.78 (дд, 1Н, J = 8.0 и 1.8, Ph 6-Н); 7.10 (д, 1Н, J = 1.8, Ph 2-Н); 7.71 (с, 1Н, OH)

Prediction: Kinase inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-4-(-O)	13	3	0.11	0.88	0.03

Prediction: RNA synthesis inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[>N-]=7-(O)	13	1	0.03	0.95	0.12

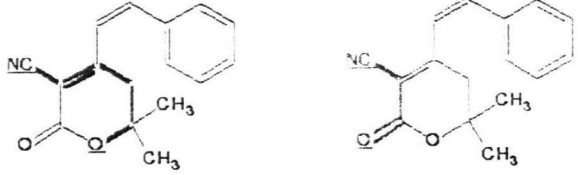
Prediction: Tumor necrosis factor inhibitor					
					
Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[=N]-6-(-O-)	12	1	0.03	0.91	0.06
[=N]-4-(-O)	13	1	0.03	0.91	0.06

Рис. 3 Предсказание активности в OREX.

Total - общее количество соединений, содержащих данный дескриптор, в базе данных; **Active** - количество активных соединений содержащих данный дескриптор, в базе данных; **Conf.** - коэффициент доверия, показывающий нижний уровень вероятности, с которой соединение обладающее данным признаком активности, действительно проявит эту активность; **Effic** - коэффициент эффективности, показывающий, во сколько раз соединение, обладающее этим признаком, имеет большую вероятность проявить данную активность, чем любое взятое наугад соединение; **Covering** - коэффициент покрытия признака, показывающий, какая часть активных соединений, обладает данным признаком

L.Leite, D.Jansone, M.Fleisher, H.Kazhoka, Ju.Popelis, N.Veretennikova,
I.Shestakova, I.Domracheva, E.Lukevic

Synthesis and Citotoxic Activity of Phenyl Derivatives of 3-Cyano-6,6-dimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone.

The base-catalyzed reaction of benzaldehydes with 3-Cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone proceeds unusually, and is accompanied by the formation of the Michael-type addition compounds along the traditional aldol condensation products. A model investigation of the condensation reaction mechanism by the semiempirical AM1 quantum chemical method shows that these products can be formed in parallel from one and the same intermediate compound.

Computer screening has been made using OREX expert system for the study of structure-activity relationships of the set of phenylvinyl-2(5H)-pyranones. Antitumor activity has been predicted for lactones studied. The cytotoxic properties of the synthesized lactones were tested *in vitro* on monolayer mouse tumor cell line: hepatoma MG-22A. Pyranones with nitro- and chlorosubstituents in the phenyl ring exhibit significant cytotoxic effect and stimulated the nitric oxide biosynthesis in cells at high concentration.

Latvian Institute of Organic Synthesis
Riga, LV-1006, Latvia, e-mail:leite@osi.lv

Swiss Chemical Society,
Section of Medicinal Chemistry



European Federation
for Medicinal Chemistry (EFMC)

American Chemical Society,
Division of Medicinal Chemistry (USMC)

XIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry

**Basel, Switzerland
September 13 - 17, 1992**

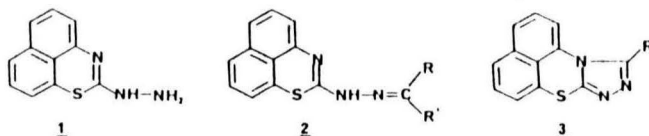
Sponsored by the International Union of
Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

Abstracts

Kang-Chien Liu, Tung-Mei Tao and Tz-Chong Chou
School of Pharmacy, National Defense Medical Center
Taipei, Taiwan, Republic of China

SYNTHESIS AND INHIBITORY ACTIVITY ON PLATELET AGGREGATION OF NAPHTHO-
[1,8-de][1,3]THIAZINE DERIVATIVES

As a progressive continuation of our study on the bioactivities of heterocyclic compounds which contain a thiosemicarbazide moiety in the built-in feature^{1,2}, a number of substituted and condensed naphtho[1,8-de][1,3]thiazine derivatives were synthesized. The synthetic experiments were performed starting from 2-hydrazinonaphtho[1,8-de][1,3]thiazine 1, which was obtained from 1-amino-3-naphthalenesulfonic acid via efficient steps. Condensation of 1 with various ketones, appropriate carboxylic acid derivatives or other suitable cyclization agents afforded the corresponding 2-substituted hydrazononaphtho[1,8-de][1,3]thiazines 2 and 3-substituted naphtho[1,8-de][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazines 3 in satisfactory yields.



A preliminary pharmacological evaluation revealed that these compounds are potent inhibitors of human platelet aggregation. The mode of action was found to be direct inhibition on the adenosine triphosphate release from platelets, on the thromboxane B₂ formation in platelets and on the increase of intracellular calcium ion each caused by different aggregation inducers.

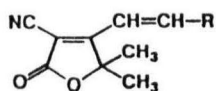
-
1. K. C. Liu, B. J. Shih and J. W. Chern, *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 457 (1989); 27, 391 (1990).
 2. K. C. Liu, B. J. Shih and J. W. Chern, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 391 (1990).

M.Veveris, D.Jansone, L.Leitis, M.Shimanska, A.Aknazaryan*, G.Melikyan*, A.Avetisyan*,

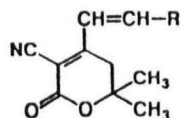
Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, 21 Aizkraukles, 226005 Riga, Latvia; *Yerevan State University, 375049 Yerevan, Armenia

CARDIOTONIC AND ANTIARRITHMIC PROPERTIES OF 3-CYANO-4-(4-PYRIDYL-VINYL)-5,5-DIMETHYL- Δ^3 -BUTENOLIDE AND ITS ANALOGUES

3-Cyano-4-(R-vinyl)-5,5-dimethyl- Δ^3 -butenolides (**1a,b**) and their six-membered analogues (**2a,b**) were synthesized by condensation of 3-cyano-4,5,5-trimethyl- Δ^3 -butenolides and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-(5,6-dihydro)-pyrones with 3- or 4-pyridine aldehydes.



1a,b



2a,b

a R = 4-pyridyl; **b** R = 3-pyridyl

In experiments on anaesthetized cats compound **1a** (at doses of 0.1–2.0 mg/kg i.v.) increased left ventricular pressure by 10–50%, dP/dt max — by 15–38% and arterial blood pressure — by 3–30%. The positive tropic effect lasted for 8 to 25 min. The regional blood flow changed less markedly (blood flow in femoral artery changed in –5 to +15% range, in common carotid artery — from +3 to +20% from initial). In case of 3-pyridyl-substituents (compound **1b**) the similar but shorter lasting (about 5–15 min) positive inotropic action was noticed. At the same time compound **1b** caused more marked changes in heart rate (in +5 to –10% range) than **1a**. Six-membered lactones (**2a,b**) produced weak positive inotropic and negative chronotropic action in experiments on anaesthetized cats.

Thus studied unsaturated lactones and especially compound **1a** are capable to produce a significant and selective cardiotonic effect without influence on other haemodynamic parameters.

BALTIC MEETING ON PHARMACOLOGY

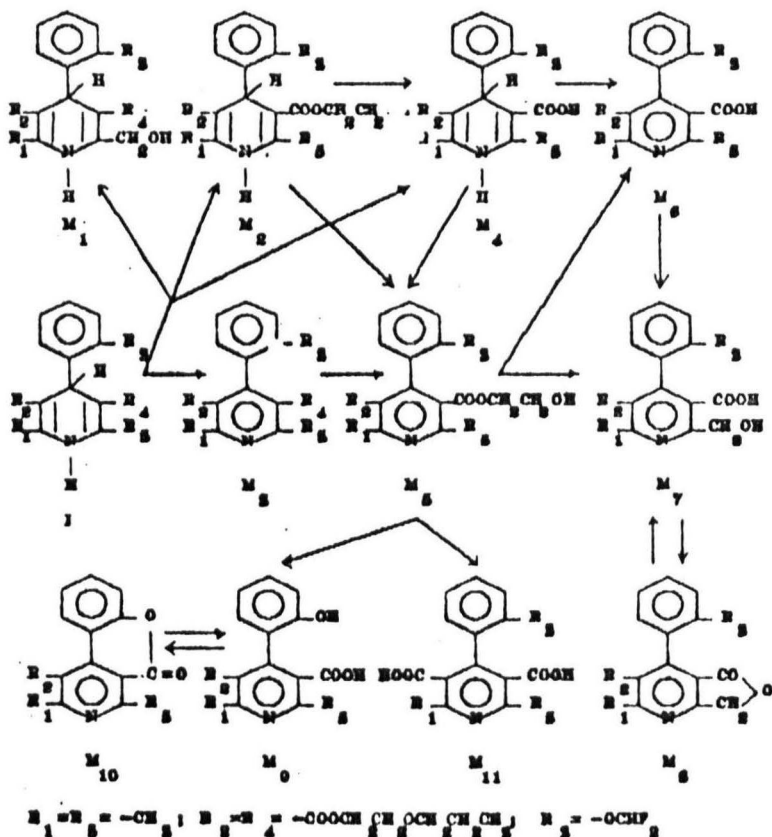
SYNTHESIS AND RESEARCH
OF PHYSIOLOGICAL
ACTIVE SUBSTANCES
ABSTRACTS

1982

tabolite and R_f values of standard hypothetical metabolites of I, which were obtained by contrary synthesis.

The result indicated that I was totally metabolized as at intraperitoneal as well as at oral administration in the organism. It should be pointed, that at oral administration, the part of the compound was not absorbed in the system of blood flow and was excreted unchanged with feces.

According to our investigation it may be assumed, that the metabolism of the I carries out by following scheme:



1. Dubur G.J., Veveris M.M., Weinheimer G., Bisiņieks E.A., Makarova N., Kimeņa A.A., Uldriķis J.R., Lukevič E.J., Doolay J., Deswald H., Arzheim.- Forch./ Drug.Res. 39, (11), 10, 1185-1189, (1989).

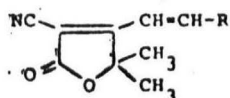
SYNTHESIS AND CARDIOVASCULAR ACTIVITY OF
3-CYANO-4-(4-PYRIDYL-VINYL)-5,5-DIMETHYL- Δ^3 -BUTENOLIDE
AND ITS ANALOGUES

M.Veveris, L.Leitis, D.Jansone, H.Cirule, M.Shimanska,
S.Vecmane, A.Aknazaryan, G.Melikyan, A.Avetisyan

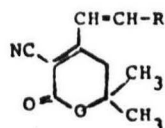
Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences,
Aizkraukles 21, 226006 Riga, Latvia

Department of Organic Chemistry, Yerevan State
University, 375049 Yerevan, Armenia

It is known that some synthetic and natural compounds containing unsaturated five-membered lactones exhibit pharmacological activities indicating them as potential cardiotoxic agents [1]. The structure of γ -lactones is a part of cardio-glycosides [2]. 3-Cyano-4-(R-vinyl)-5,5-dimethyl- Δ^3 -butenolides (1a,b) and their six-membered analogues (2a,b):



a) R = 4-pyridil



b) R = 3-pyridil

were synthesized by the condensation of 3-cyano-4,5,5-trimethyl- Δ^3 -butenolides and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-(5,6-dihydro)-pyrones with 3- or 4-pyridine aldehyde.

In experiments on anaesthetized cats compound 1a (at doses of 0.1 to 2.0 mg/kg, i.v.) increased the pressure of left ventricle by 10-50%, dP/dt - by 15-38% and arterial blood pressure - by 3-30%. The positive inotropic effect lasted for 8 to 25 min. The regional blood flow changed less markedly (blood flow in femoral artery changed in -5 to +15% range, in common carotid artery - from +3 to +20%). In case of 3-pyridil-substituted (compound 1b) the similar but shorter lasting (about 5-15 min) positive inotropic action was obtained. At the same time compound 1b caused more marked changes in the heart rate (in +5 to -10% range), than 1a. Six-membered lactones (2a,b) produced weak positive inotropic and negative chronotropic action in experiments on anaesthetized cats. In experiments on anaesthetized (urethan 1200 mg/kg, i.p.) Wistar rats

compound 1a and 1b (at doses of 0.5 - 2.0 mg/kg, i.v.) decreased the number of animals with lethal arrhythmias induced by calcium chloride (180 mg/kg, i.v.). Compound 1a (at a dose of 1 mg/kg) protected against ventricular ectopic beats, too. Antiarrhythmic activity of investigated compounds with respect to experimental chloroform induced arrhythmia was studied in tests on ICR-ICL male mice by Lawson [3]. Compound 1a (at dose of 15 mg/kg, i.p.) and compound 1b and 2a (at doses of 30-60 mg/kg, i.p.) prevented the development of ventricular fibrillation by 40-60%. A standart preparation lidocaine caused the same effect at a dose 25 mg/kg. Acute toxicity of the investigated compounds was studied on albino male mice weighting 20-24 g. It was determined that the acute toxicity of compounds 1a, 1b at i.p. administration does not substantially differ from that of lidocaine (LD₅₀ - 180-220 mg/kg). Compounds 2a and 2b are about two times less toxic.

Thus, α, β -butenolides and especially compound 1a are capable to produce a significant cardiotonic and antiarrhythmic effect.

References

1. Avetisyan A.A., Tokmadrhyan G.G. Chem. Heterocycl. Comp., 6, 723-739 (1987).
2. Avetisyan A.A., Danyan M.T. Uspekhi Khimii. 46 : 7, 1250-1278 (1977).
3. Lawson J.W. J. Pharmacol. Exp. Ther. 160, 22-26 (1968).

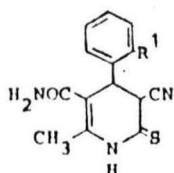
SYNTHESIS AND CARDIOVASCULAR RESEARCH OF SOME
5-CARBAMOYL- AND 5-ACETYL-SUBSTITUTED
2-ALKYLTHIO-6-METHYL-4-ARYL-1,4-DIHYDROPYRIDINES

R. Vitoliņa, A. Krauze, Z. Atare, V. Kluša, G. Duburs

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy
of Sciences, Riga, Latvia

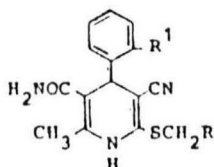
6-Methyl-4-aryl-5-carbamoyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine-2(3H)-thione I have been obtained by condensation of acetylacetamide with 2-cyano-3-arylacrylthioamide. Alkylation of compounds I in a basic medium with alkylhalogenes affords 2-alkylthio-6-methyl-4-aryl-5-carbamoyl-3-cyano-1,4-dihydropyridines II.

2-Alkylthio-6-methyl-4-aryl-5-acetyl-3-cyano-1,4-dihydropyridines III have been obtained by condensation of acetylacetone with 2-cyano-3-arylacrylthioamide in a basic medium with subsequent alkylation with alkylhalogenes.



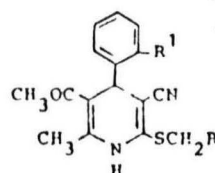
I

- a) $R^1 = H$
b) $R^1 = Cl$



II

- a) $R = R^1 = H$
b) $R = H, R^1 = Cl$
c) $R = H, R^1 = OCHF_2$



III

- a) $R = R^1 = H$
b) $R = H, R^1 = Cl$
c) $R = CH_3, R^1 = H$
d) $R = CN, R^1 = H$
e) $R = COOC_2H_5, R^1 = H$
f) $R = CONH_2, R^1 = OCHF_2$
g) $R = CN, R^1 = OCHF_2$

Cardiovascular activity of substances was investigated on anaesthetized cats (blood pressure, heart rate, left ventricular pressure and dp/dt_{max} , blood flow in carotid and femoral arteries, venous blood outflow from coronary sinuses).

WORKSHOP

CATALYSIS
IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY

ABSTRACTS

17-18 March 1993, Riga
Latvian Institute of Organic Synthesis

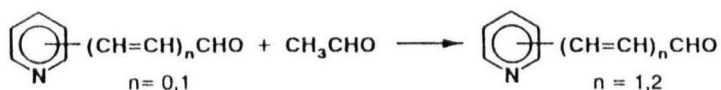
been studied. Crystal structure of *cis*-RhCl(3-pic)[P(OPh)₃]₂ was resolved.

CONDENSATION OF PYRIDINE ALDEHYDES WITH METHYL DERIVATIVES OF SOME ALIPHATIC AND CYCLIC COMPOUNDS

S. Kruca, D. Jansone, L. Leite, M. Shymanska

Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga, Latvia

The base-catalyzed condensation of 2-, 3- and 4-pyridinealdehydes with acetaldehyde, acetone, acetonitrile, five- and six-membered lactones at 25...75° in polar and nonpolar solvents such as acetonitrile, methanol, benzene, tetrahydrofuran has been studied. The mechanism of condensation depends on the nature of nucleophile and position isomerism of pyridine aldehydes as well. The condensation products are vinyl derivatives, aldols, pyridylacroleins, pyridoin, products of Michael type reaction. In the case of acetaldehyde, the use of conventional catalysts (sodium hydroxide, sodium ethylate) gives rather poor yields of the condensation products:



The strong organic base such as piperidine favors the tar formation mainly. In the presence of triethanolamine and N-ethylmorpholine acetates the yields of 3-(pyridyl)acroleins amount to 24...40%. The most favorable catalyst for synthesis of 3-pyridylacrolein is morpholine acetate or diethylamine (the yields amount to 40...60%). In the presence of such catalysts the highest reaction rates are observed in nonpolar solvents. When the reaction proceeds involving the electropositive carbonyl carbon 3-pyridinecarbaldehyde is expected to be the most reactive isomer of the series. However really the conversion of pyridine aldehydes decreases in sequence 4- > 2- > 3-isomer what may be due to participation of pyridine aldehydes in reactions of other type.

**XVth EFMC
International Symposium
on**

MEDICINAL CHEMISTRY

International Conference Centre. Edinburgh. Scotland
6-10 September 1998

ABSTRACTS

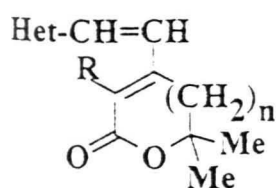
Plenary and invited lectures,
and poster presentations

STUDY OF STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN SERIES OF PYRIDYL LACTONES AS CARDIOTONIC AND ANTIARRHYTHMIC AGENTS

L.Leite, N.Veretennikova, V.Kudryashova, D.Jansone, M.Veveris*, E.Lukevics

Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., LV-1006 Riga, Latvia;

It is known that some of the synthetic and natural compounds containing unsaturated five-membered lactones exhibit a cardiotoxic activity. On the other hand, it should be noted that the majority of cardiotoxic substances of novel generation is derived from N-containing heterocyclic compounds. To determine the role of lactone units and heteryl substituents as pharmacophores responsible for antiarrhythmic and cardiotoxic activity, pyridyl γ - and δ -lactones (I-VIII) have been prepared and tested *in vivo* and *ex vivo*.



I-VIII

Compd	Het	R	n
I-III	2-, 3- or 4- pyridyl	CN	0
IV	3-pyridyl	COONa	0
V	4-pyridylvinyl	CN	0
VI-VIII	2-, 3- or 4- pyridyl	CN	1

Significant cardioprotective activity was found for 3-cyano-5,5-dimethyl-4-[1',3'-butadienyl-4'-(4-pyridyl)]-2(5H)-furanone (V). This compound not only caused vasodilatation but also protected from heart rhythm disturbances. 3-Cyano-4-(3-pyridylvinyl)-5,5-dimethyl-2(5H)-furanone (II) is shown to possess a marked cardiotoxic and antiarrhythmic activity.

Besides, the computer screening using OREX expert system has been performed. It was predicted that cyano group, lactone carbonyl and aromatic nitrogen are important for cardiovascular activity of the synthesized compounds.

Nucleophilic Addition Reaction of Unsaturated Methyl Lactones with Pyridine Aldehydes

M. Fleisher, D. Jansone and L. Leite

Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., Riga LV-1006, Latvia. Tel. (371-2) 2559-393, Fax (371)-7821-038 (misha@osi.lanet.lv)

With [biographical summary](#)

Received: 11 July 1997 / Uploaded: 13 August 1997

Abstract: New interpretation of the mechanism of CH-acid condensation with aldehydes using quantum chemical method is reported in this work.

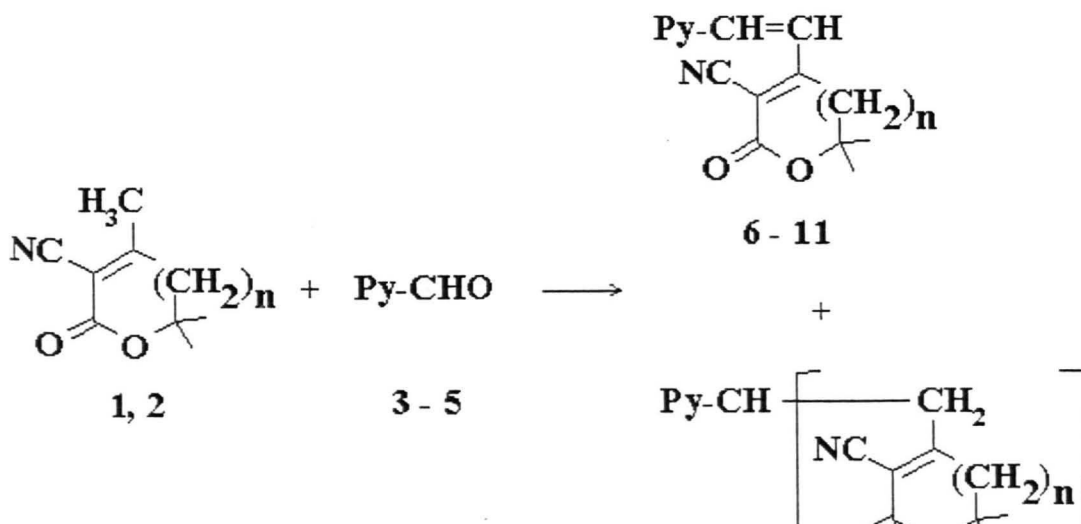
Keywords: Methyl lactone, pyridine aldehyde, nucleophilic addition reaction, Michael-type reaction, quantum chemical calculation.

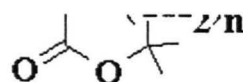
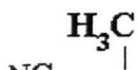
Introduction

Base catalyzed condensation of pyridine aldehydes with CH-acids (acetophenone, methyl pyridine and etc.) generally afforded the vinyl- and/or hydroxyethyl derivatives of pyridine [1]. In the case of acetophenone the formation of the Michael-type addition products in 5-6% yield was also observed. According to the traditional point of view the Michael-type addition products are formed in this case step-wise *via* aldol condensation of aldehyde with CH-acid followed by addition to double bond of second molecule of methyl derivative [2]. During the reaction of pyridine aldehydes with gamma- and delta-lactones we observed the formation of aldol condensation products and Michael-type addition products in 2-80% yield. The quantum chemical method was used in present work to receive the information on the reaction mechanism.

Results and Discussion

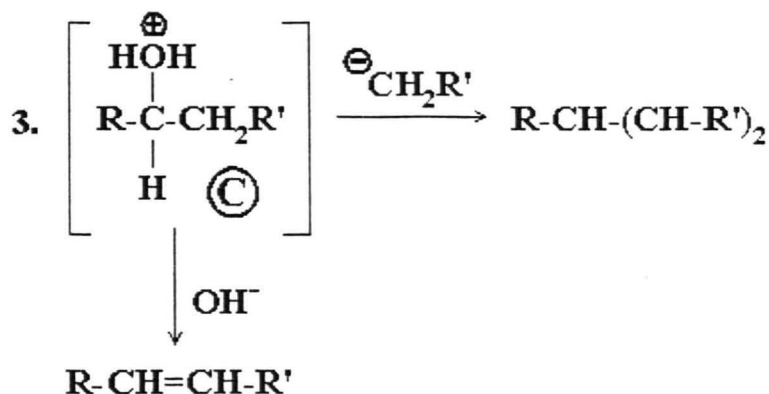
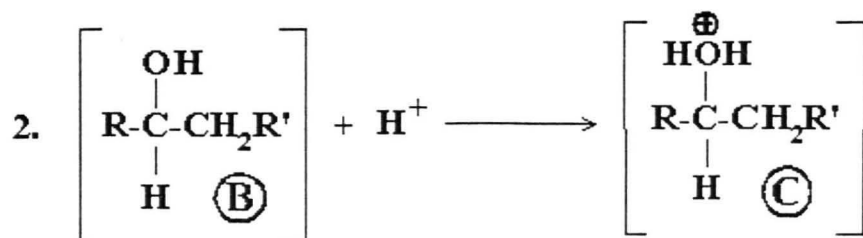
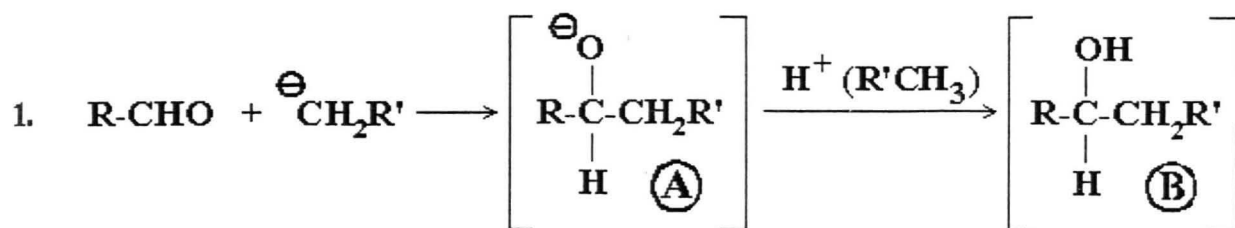
We have found that the reaction of 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2-(5H)-furanone (1) and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyrone (2) with 2-, 3- and 4-pyridinealdehydes (3 - 5) in the presence of NaOH resulted in the unsaturated condensation products (6 - 11) and Michael-type addition products (12 - 17):





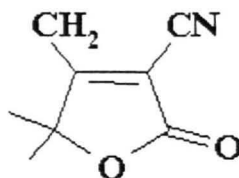
6 - 11

According to the TLC data compounds 6 - 11 and 12 - 17 under the reaction condition studied (NaOH, methanol, 20°C) are formed simultaneously. Application of quantum chemical calculation method allowed to propose a possibility of their formation *via* the following steps and intermediates, as it is shown for pyridine aldehyde 4 and lactone 1:



R = 3-pyridyl;

R' =



The ion-adduct **A** is characterized by C--C bond order 0.7. This bond is considerably strengthened after addition of H^+ . Bond C-C order of intermediate **B** is 1.5. The calculations showed that the participation of furanone molecules $\text{R}'\text{CH}_3$ in OH group formation is possible but energetic less favourably (stabilization energy of intermediate **B** in this case is 1.24 eV) in comparison with H^+ (proton affinity 12.8 eV). According to the above scheme both compounds - unsaturated condensation products and Michael adducts are formed *via* one and the same intermediate **C**. As noted above according to literature data such bis-pyrone derivatives as 12 - 17 would be resulted by Michael-type addition reaction, i.e. by joining second anion $\ominus\text{CH}_2\text{R}'$ to nucleophilic olefin 6 - 11. The negative charges on both olefinic C atoms (according to our calculations) also confirm high possibility of the scheme proposed. It has been also shown that a negative charge on C atom of anion $\ominus\text{CH}_2\text{R}'$ formed from methyl pyrone is larger than that of anion formed from methyl furanone. Probably, it defines a higher efficiency of methyl pyrone as a nucleophilic reagent than that of

methyl furanone in Michael reaction.

Conclusion

The employment of quantum chemical method gave the possibility to suggest the new mechanism of condensation reaction of active methyl group with aldehydes.

Experimental Part

The synthesis of compounds **6-17** and their physicochemical characteristics presented in [3]. The quantum chemical calculations were carried out by means of semiempirical method AM1 using Program MOPAC 5.0. Geometric parameters of all the structures considered were exposed to full optimization (algorithm of Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno). The computerized design of the starting molecules was performed using the LabVision Software package [4].

References

1. Marvel C.S., Coleman L.E., Scott G.P. J.Org.Chem. 1955, 20, 1785-1792.
2. Sykes P. A guidebook to mechanism in organic chemistry. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1985.
3. Jansone D., Leite L., Fleisher M., Popelis Ju., Mazheika I., Melikyan G., Avetisyan A. Chem.Heterocycl.Comp. 1997, in press
4. LabVision (Version 1, 1992), TRIPOS associates Inc., 1699 S.Hanley Rd., St. Louis, MO, 63144, USA.

Mendel Fleisher

Mendel Fleisher born February 9, 1942 in Penza, Russia. He graduated from Latvian State University in 1974, Faculty of Physics and Mathematics. He obtained his doctorate in physical chemistry at the Latvian Institute of Organic Synthesis in 1989. He then worked at the Latvian Institute of Organic Synthesis first as engineer and now as a researcher. His scientific interests are connected with the theoretical investigation of active sites structure of heterogeneous catalysts and mechanism of catalytic reactions. He is author of 47 articles. Present address: Dr. Mendel Fleisher, Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles str.Riga, LV-1006, Latvia. Tel. +371-7-559393, Fax: +371-7821038. E-mail: misha@osi.lanet.lv

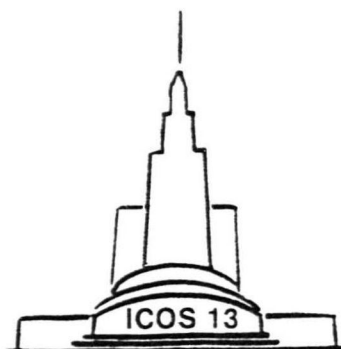
All comments on this poster should be sent by e-mail to (<mailto:ecsoc@listserv.arizona.edu>) ecsoc@listserv.arizona.edu with **A0004** as the message subject of your e-mail.

**13th INTERNATIONAL CONFERENCE
ON ORGANIC SYNTHESIS**

(ICOS-13)



WARSAW, POLAND
JULY 1 - 5, 2000



BOOK OF ABSTRACTS

UNDER THE AUSPICES OF
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY
POLISH ACADEMY OF SCIENCES
STATE COMMITTEE FOR SCIENTIFIC RESEARCH
POLISH CHEMICAL SOCIETY

Drugs of the **Future**

Volume 27, Suppl. A, September 2002

ABSTRACTS FROM THE

XVIIth International Symposium on

Medicinal Chemistry

September 1-5, 2002 - Barcelona, Spain



PROUS SCIENCE

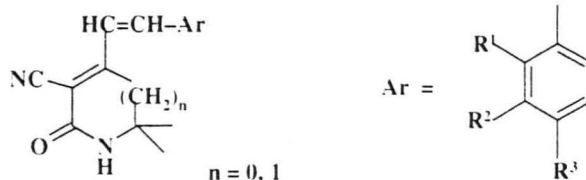
Synthesis and Computer Prediction of the Pharmacological Activity of Aryl γ - and δ -Lactams

N.Veretennikova¹, A.Skorova¹, D.Jansone¹, E.Lukevics¹, L.Leite¹, G.Melikyan²

¹Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., Riga LV-1006, Latvia; Phone (371) 7551822; Fax (371) 7821038; e-mail: hgs@osi.lv

²Department of Organic Chemistry, Yerevan State University, Yerevan 375049, Armenia

The new derivatives of unsaturated aryl γ - and δ -lactams were synthesized by treatment of methyl lactams with aryl carboxaldehydes in the presence of sodium hydroxide or solid base catalysts:



$R^1 = H, Cl; R^2 = H, OCH_3; R^3 = H, NO_2, Cl, OH, OCH_3, CH_3, N(CH_3)_2$

The OREX expert system was used for the prediction of biological activity of the synthesized compounds.

OREX is a system of tools to analyze structure-activity relationships of chemical compounds, which implements the logico-structural approach (LSA). LSA algorithms are based on the selection of the reliable biological activity features, i.e., structural characteristics defining the type of compound activity. This approach includes the special language for chemical structures description and procedures for activity prediction and SAR analysis.

In the course of the computer analysis the cardiovascular activity was predicted for the synthesized compounds, especially cardiostimulant. Below the example of the prediction descriptor set for cardiostimulant activity is shown:

Descriptor features	Occurrence		Coefficients		
	Total	Active	Conf.	Effic.	Covering
[>N-X]-4-[≡N]	14	5	0.19	0.90	0.02
[≡N]-4-[=O]	20	6	0.17	0.88	0.03
[≡N]-6-[-CH3]	25	6	0.13	0.85	0.03
[>N]-4-[≡N]	24	5	0.11	0.80	0.02

This descriptor set describes the lactam ring, with cyano group as the substituent. So we can say that lactam ring can be responsible for the possessing cardiovascular activity. Introduction of hydroxyl or dimethylamino group into the aryl part of the molecules can promote these compounds to display also anticancer activity.

Biological activity predicted will be tested experimentally.

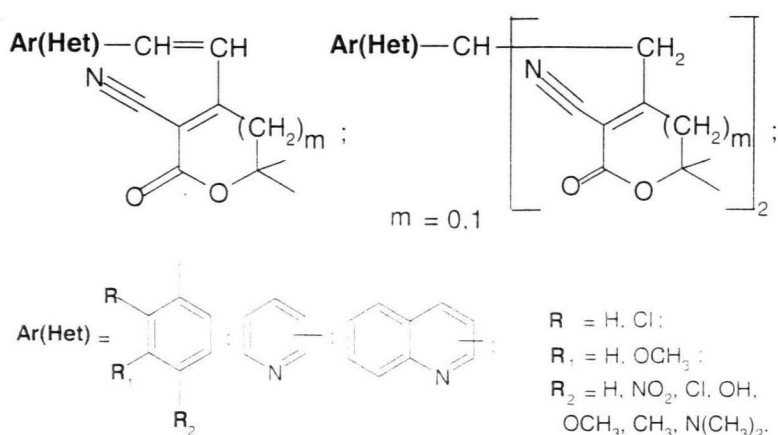
Synthesis and antitumor effect of aryl (heteryl) γ - and δ -lactones

Ludmila Leite¹, Daina Jansone¹, Irina Shestakova¹, Ilona Domracheva¹,
Nadezhda Veretennikova¹, Edmunds Lukevics¹ and Gagik Melikyan²

¹Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., Riga LV-1006 (Latvia);

²Department of Organic Chemistry, Yerevan State University, Yerevan 375049
(Armenia)

This report presents the cytotoxic activity data of unsaturated γ - and δ -lactones. The new derivatives of unsaturated lactones were synthesized by treatment of methyl lactones with aryl (heteryl) carboxaldehydes in the presence of sodium hydroxide or solid base catalysts:



The compounds containing a five- and six-membered lactones moiety were tested for anti-tumor properties in vitro on monolayer mouse tumor cell lines: MG-22A (hepatoma), B16 (melanoma), Neuro2A (neuroblastoma). Cells were cultivated in DMEM standard medium without an indicator in 96 wells plates for 72 h. Cells seeding concentration were $2-5 \times 10^4$ cells/ml (depending on line nature). The final concentrations of the test compounds were 100-0.01 $\mu\text{g/ml}$. Control cells were treated on the separated panel in the same manner only in the absence of test compounds. A quantity of survived cells were determined using crystal violet (CV) and 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) coloration. The quantity of alive cells on control plate was taken in calculation for 100%. Concentration of NO in plate wells was determined according Griess reaction.

Furanones exhibited higher activity against Mg-22A line than pyrones. 3-Cyano-4-[β -(4-quinolyl)vinyl]-5,5-dimethyl-2(5H)-furanone showed selective activity against Neuro 2A 16 cells. The activity decreased after the change of 4-quinolyl substituent of γ -lactone by 2-isomer.

It has been found that some δ -lactones in low concentration significantly stimulate the nitric oxide biosynthesis in cells.



*Balticum
Organicum
Syntheticum*

International Conference on Organic Synthesis

*Vilnius, 2002,
June 23–27*

Program and Abstracts

Tarptautinė organinės sintezės konferencija

*Vilnius, 2002
Birželio 23–27 d.*

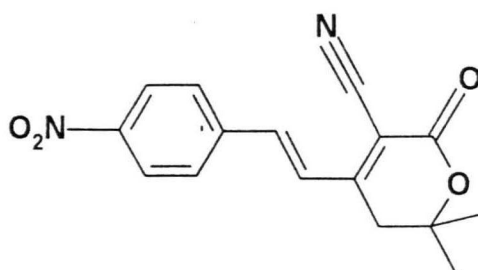
**Programa
ir pranešimų tezės**

THEORETICAL INVESTIGATION OF E-Z PHOTOISOMERISATION OF 3-CYANO-4-(4-NITROPHENYLVINYL)-6,6-DIMETHYL-2(5H)-PYRANONE

M.Fleisher, D.Jansone, G.Andreeva, L.Leite, E.Lukevics.

*Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., Riga LV-1006,
Latvia. Phone: 371-7551822 Fax: 371-821038 E-mail: misha@osi.lv*

The base-catalyzed reaction of 4-nitrobenzaldehyde with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone leads to the formation of E-3-cyano-4-(4-nitrophenylvinyl)-6,6-dimethyl-2(5H)-pyranone:



The investigation employing a semiempirical AM1 method to calculate the $E \leftrightarrow Z$ photoisomerization process of 3-cyano-4-(4-nitrophenylvinyl)-6,6-dimethyl-2(5H)-pyranone and structures of both isomers was undertaken. Optimum geometries of isomers in a ground and two lowest excited states (singlet and triplet) were found. Structural, electronic and energetic characteristics were estimated.

It has been established that the E-isomer is more stable than Z-isomer in ground state. The energy of $S_0 \rightarrow S_1$ transition is higher for Z-isomer. Such a conclusion means that in the case of photostationary state Z-isomer will be predominant in the reaction system. This result of quantum chemical calculation is in agreement with experimental data. Kinetics experiments indicate that under influence of the visible light approximately 80% of E-3-cyano-4-(4-nitrophenylvinyl)-6,6-dimethyl-2(5H)-pyranone changes into Z-isomer.

Spectroscopic parameters (transition energies and oscillator strength) of pyranone Z- and E-isomers were calculated using INDO/S-SCF-CI method developed by M.C. Zerner et al. [1]. The electron transition from HOMO to LUMO ($p \rightarrow p^*$) was characterized by the highest intensity.

Simulated spectra of E- and Z-isomers are built using Gauss band shape and compared with UV absorption spectra of pyranone. The mechanism of $E \leftrightarrow Z$ photoisomerization of pyranone is suggested on the basis of the findings.

1. M.C. Zerner, G.H.Loew, R.F.Kirchner, U.T.Mueller-Westerhoff, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, N2, 589.

Quantum Chemical Investigation of the Reaction of 4-Nitrobenzaldehyde with 3-Cyano-4,6,6-Trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone.

Daina Jansone, Mendel Fleisher*, Nadezhda Veretennikova, Ludmila Leite and Edmunds Lukevics

Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles Str., Riga LV-1006, Latvia.

Phone (371) 7551822; Fax (371) 7821038; E-mail:misha@osi.lv; <http://www.osi.lv/>

*Author to whom correspondence should be addressed.

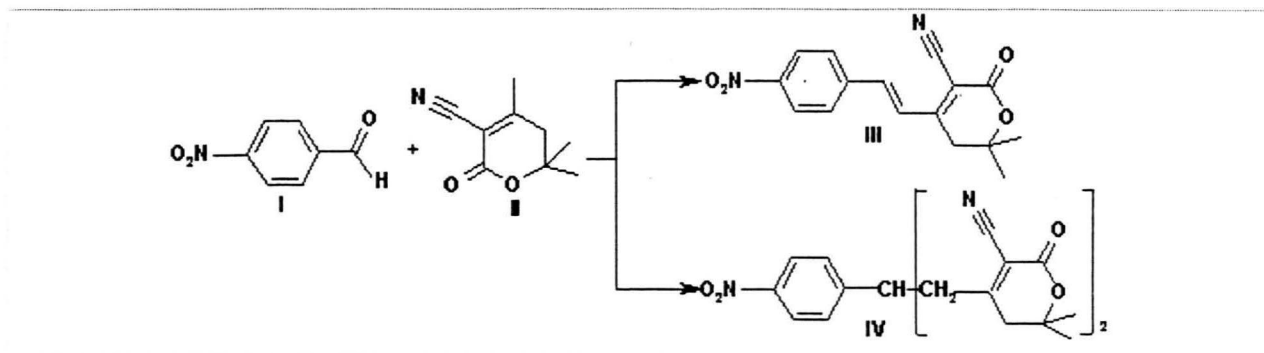
Abstract: The base-catalyzed reaction of benzaldehydes with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone proceeds unusually, and is accompanied by the formation of the Michael-type addition compounds along the traditional crotonic condensation products. A model investigation of the mechanism by the semiempirical AM1 quantum chemical method for the case of the reaction of 4-nitrobenzaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone showed that the products can be formed in parallel from one and the same intermediate compound.

Keywords: 4-nitrobenzaldehyde, 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone, condensation, molecular geometry, AM1.

Introduction

We established earlier that the interaction of 2-, 3-, and 4-pyridinecarbaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone and 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone occurs by an untraditional mechanism [1]. In the presence of catalytic amounts of sodium hydroxide in methanol solution compounds of the Michael adduct type are formed together with the product of crotonic condensation. The yield of the Michael product amounted to 25-65%. A model investigation of the mechanism by the semiempirical AM1 quantum chemical method for the case of the reaction of 3-pyridinecarbaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone showed that the products can be formed in parallel from one and the same intermediate compound [2].

The study of the benzaldehydes aldol condensation with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone shows the formation of two similar products also [3]. The yield of the Michael product was of 60-80%. In the present work we undertook a model quantum chemical investigation of the reaction mechanism for the case of the reaction of 4-nitrobenzaldehyde (**I**) with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone (**II**) leading to the product of crotonic condensation **III** and the product of Michael addition **IV**:



Scheme. 1. Condensation of 4-nitrobenzaldehyde with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone

Calculations

The quantum chemical calculations were carried out by the AM1 method using the MOPAC 6.0 software [4] with full optimization of the geometry of the reagents, reaction products, and reaction systems at the PRECISE level. All stationary points were identified as a minimum on the potential energy surface. To obtain the data on the change in geometry during the optimization process, calculations were performed using a keyword FLEPO. Post processing visualization and animation were carried out with JMol program [5]. Computer design of the reaction system was realized by means of the ChemCraft 1.3 software package [6].

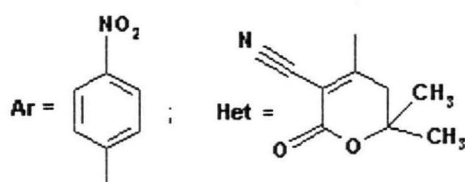
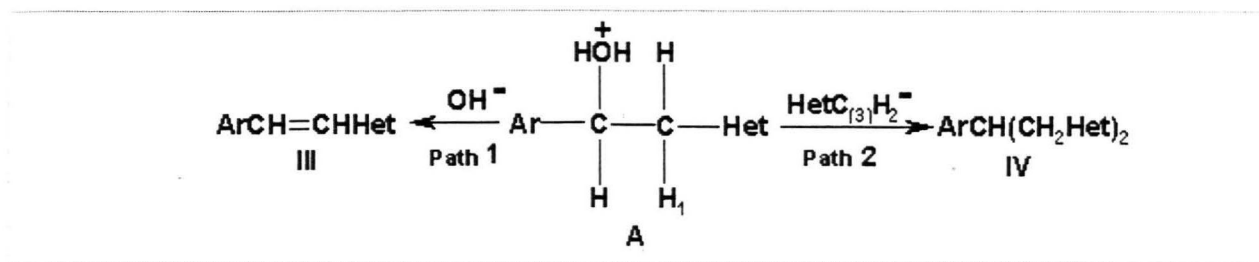
Input files for all calculations and XYZ-coordinates for all computed species can be obtained from the authors on request.

Discussion

It is known that the condensation of CH acid with aldehydes in the presence of NaOH starts with the deprotonation of this acid. By the calculation of pyranone **II** interaction with OH⁻ ion (Fig.1.), it was found that heat of the deprotonation is -87.2 kcal/mol. The calculations indicate that the reaction studied occurs spontaneously without an activation barrier.

It was established by us that the interaction of the water molecule formed during the deprotonation with Na⁺ may cause the formation of hydrated sodium ions: [H₂O...Na]⁺. Such complexes may be the source of the protons in the reaction system [2].

According to the general scheme of the mechanism proposed for the condensation of aldehydes with CH acids it can be assumed that attack on the aldehyde by the anion, formed in the presence of the alkaline catalyst, leads to the aldol condensation product. The calculations show that the subsequent transformation of the protonated aldol A depends on the nature of the attacking nucleophile. During attack by the hydroxyl group the unsaturated product (III) is formed (Scheme 2, path 1).



Scheme 2. Transformation of aldol condensation product into crotonic condensation product III and the Michael-type addition compound IV.

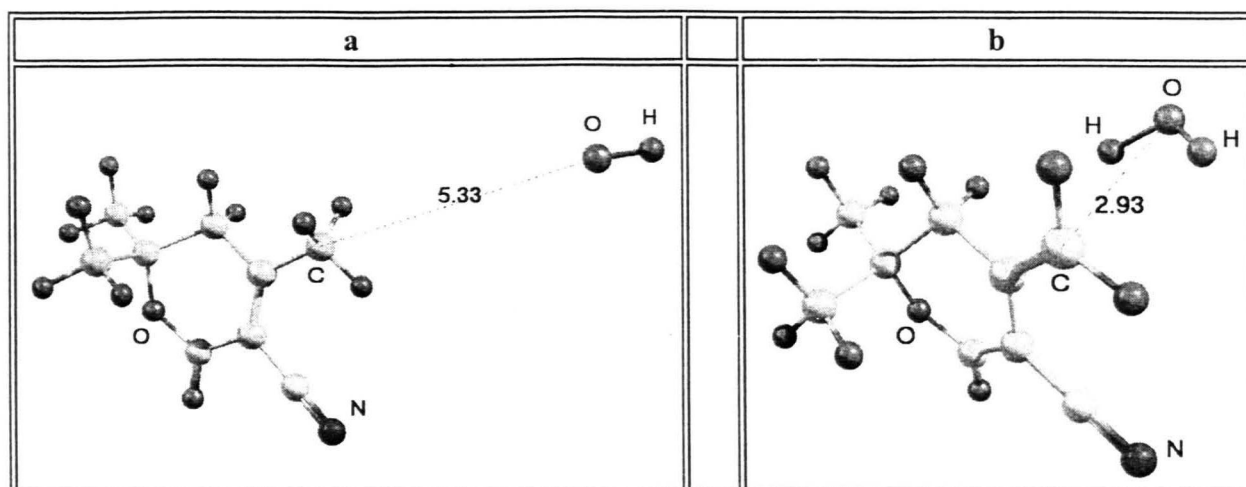


Figure 1. Formation of deprotonated pyranone II in the presence of the alkaline catalyst

- a An attack on 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone by OH⁻ ion;
 b Deprotonated pyranone and H₂O molecule.

Selected distances in Å are shown.

Figure 2 shows the structure of the reaction system consisting of the intermediate **A** and the OH⁻ anion (a) and the reaction products in the form of compound **III** and two molecules of water (b). OH⁻ ion is directed to the atom H₁ along the C₍₂₎-H₁ bond at the distance from H₁ of 3.10 Å. With the approach of the hydroxyl group to a distance of 2.857 Å the water molecule removes. The elimination of H₁ from C₍₂₎ atom by OH⁻ ion results in leaving of the second water molecule and unsaturated compound **III** formation (**Fig.2 b**).

The calculated length of the double bond (1.35Å) agrees with the experimental value [7]. Calculations show that the interaction of protonated aldol condensation product with OH⁻ ion takes place without an activation barrier. The heat of reaction is -241.8 kcal/mol.

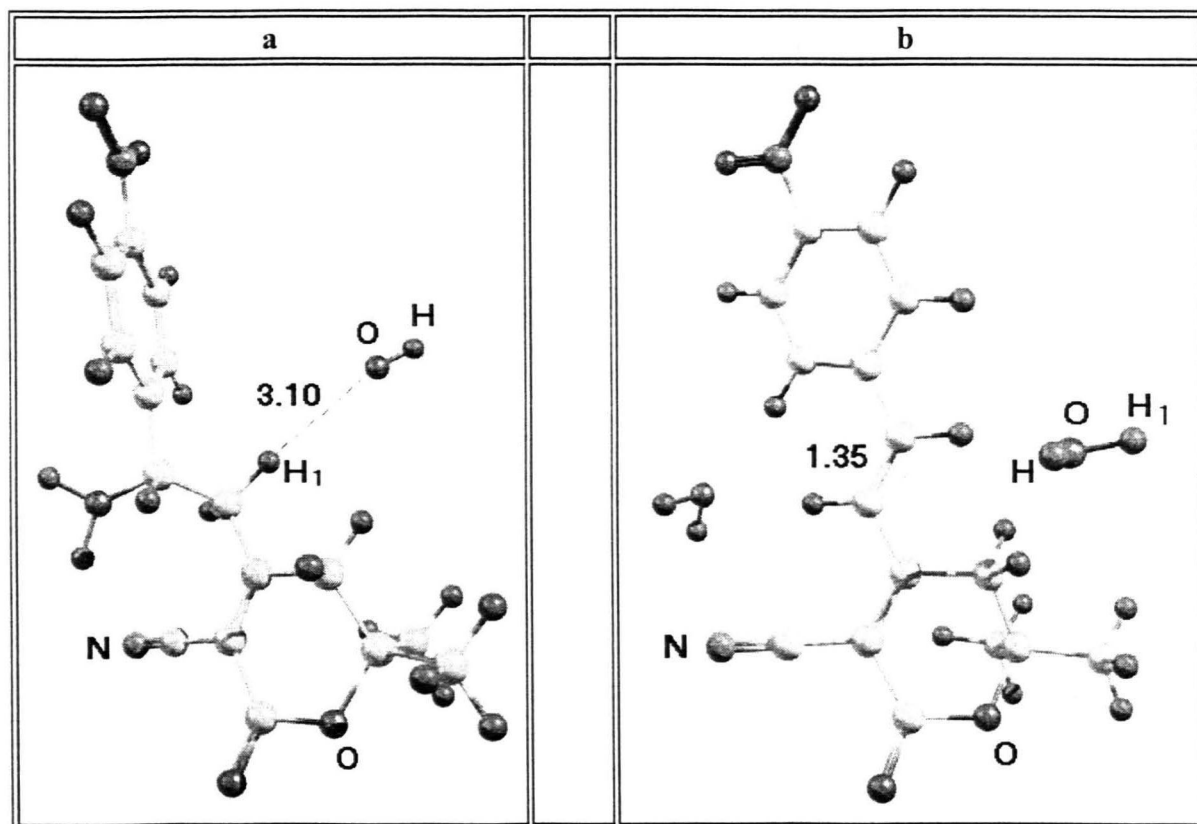


Figure 2. The transformations of the protonated intermediate **A** in the reaction with the OH⁻ group.

- a Initial state; b reaction products (compounds **III** and two water molecules).

Selected distances in Å are shown.

The reaction system “protonated intermediate - HetCH₂⁻ ion” (Scheme 2, path 2) is shown in Figure 3. The distances C₍₃₎...C₍₁₎ and C₍₃₎...H₁ respectively are 5.14 and 3.30 Å in the start state.

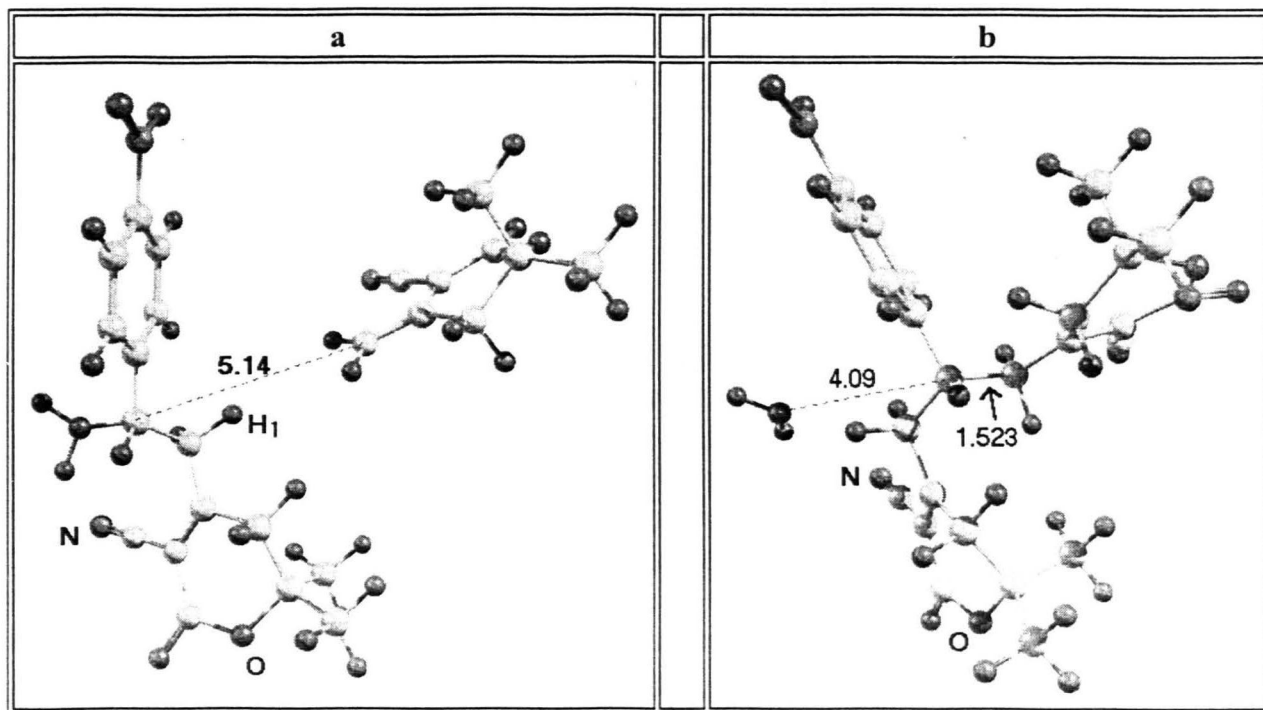


Figure 3. The transformations of the protonated intermediate A in the reaction with the HetCH₂⁻ ion.
a Reaction system consisting of protonated intermediate A and HetCH₂⁻ ion;
b Reaction products: compounds IV and water molecule.
 Selected distances in Å are shown.

The distances C₍₃₎...C₍₁₎ and C₍₃₎...H₁ respectively are 5.14 and 3.30 Å in the start state. The distances C₍₃₎...C₍₁₎ and C₍₃₎...H₁ respectively are 5.14 and 3.30 Å in the start state.

During attack by deprotonated pyrone (the charge of C₍₃₎ atom is -0.386) on the C₍₁₎ atom (the charge is 0.146) after approach of the reagents to a distance of 4.895 Å between the C₍₃₎ and C₍₁₎ atoms the dehydration occurs. With approach of the C₍₃₎ atom to the C₍₁₎ atom to a distance of 1.523 Å a compound IV is formed (Fig. 3 b). At this moment the distance between water molecule and C₍₁₎ atom is 4.087 Å.

Visualization shows that inversion of the configuration of the tetrahedral carbon atom C₍₁₎ (**Walden inversion**) takes place. The reaction heat is -166.6 kcal/mol.

It was found in the earlier work [2] that reaction of intermediate with the deprotonated lactone takes place regioselectively and can lead to the formation of both the crotonic condensation product and the compound of the Michael adduct type. An attack of deprotonated lactone on C₍₁₎ atom induces the formation of the Michael adduct

In the present work, it was shown that the reaction between deprotonated pyranone **II** and protonated aldol **A** is not regioselective and intermediate takes part in substitution reaction only. Such mechanism can explain why the yields of the Michael adduct type in this case are significantly higher than such one found in the reaction of furanone with of 3-pyridinecarboxaldehyde.

The authors of the work [1] suggested that the Michael adducts could be formed by aldol condensation of the aldehyde and the CH acid followed by dehydration and addition of a second molecule of the nucleophilic reagent at the double bond of the obtained olefin. According to the our calculated data, compound **III** is fairly strongly polarized (dipole moment 5.5 D), but the olefinic carbon atoms most likely have an excess of electron density, which is unfavorable for the addition of a deprotonated pyrone.

Thus, the reaction of benzaldehydes with 3-cyano-4,6,6-trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone in the presence of the base proceeds unusually, the formation of crotonic condensation product accompanied by the appearance of the Michael-type addition compound. According to the theoretical investigation of the mechanism by the semiempirical AM1 quantum chemical method, the products of 4-nitrobenzaldehyde with 3-cyano-4,5,5-trimethyl-2(5,6-dihydro)-pyranone reaction can be formed in parallel from one and the same intermediate – protonated aldol condensation product. The reaction of the intermediate product with the hydroxyl group followed by dehydration leads to the pyridylvinylpyranone. At the same time, the reaction of the intermediate with the deprotonated pyranone leads to Michael-type addition compound.

References

1. Wachter-Jurcsak, N.; Radu, C.; Redin, K. Addressing the Unusual Reactivity of 2-Pyridinecarboxaldehyde and 2-Quinolinecarboxaldehyde in Base-catalyzed Aldol Reactions with Acetophenone. *Tetrahedron Lett*, **1998**, 39, 3903-3906.
2. Fleisher, M.; Jansone D., Andreeva, G.; Leite L.; Lukevics, E. Quantum-chemical Modeling of the Reaction of 3-Pyridinecarbaldehyde with 3-Cyano-4,5,5-trimethyl-2(5H)-furanone. *Chem. Heterocycl. Compds.*, **2001**, 37, N6, 688-693.
3. Jansone D.; Fleisher M.; Kažoka, H.; Popelis, J.; Veretennikova, N.; Leite, L.; Lukevics, E. Condensation of Benzaldehydes with 3-Cyano-4,6,6-Trimethyl-2-(5,6-dihydro)-pyranone. *Latvian Chem.J.*, **2003** (in press).
4. Stewart, J. J. P. Program package MOPAC (QCPE N 455) version 6.
5. Jmol: <http://www.chem.columbia.edu/~gezelter>.
6. ChemCraft: <http://chemcraft.boom.ru>
7. Allen, F.A.; Kennard, O., Watson D. G., Brammer L., Orpen G., Taylor R. Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.*

Quantum Chemical Investigation of the Reaction of 4

II, 1987, N12, S1-S19.