

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНОВ С ФРАГМЕНТОМ ПИРИДИН-2,4(1*H*,3*H*)-ДИОНА

© 2023 г. Т. С. Хлебникова^{1,*}, Д. Б. Рубинов¹, А. В. Барановский¹, Ф. А. Лахвич¹,
Ф. С. Пашковский¹, Т. В. Чукарина¹, С. Э. Огурцова¹

¹ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220084 Беларусь
*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в редакцию 1 ноября 2022 г.
После доработки 30 ноября 2022 г.
Принято к печати 1 декабря 2022 г.

Конденсацией 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с ароматическими альдегидами в пиридине в присутствии каталитического количества пиперидина и уксусной кислоты синтезированы новые гетероциклические аналоги халконов, содержащие фрагмент пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии. Изучена цитотоксическая активность ряда полученных соединений *in vitro* в отношении клеточных линий карциномы молочной железы человека (MCF-7) и карциномы печени человека (Hep G2).

Ключевые слова: халконы, гетероаналоги халконов, пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы, 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы, цитотоксическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23030034, **EDN:** OCSQBR

Халконы, соединения класса флавоноидов, относятся к важной группе вторичных метаболитов, которые широко распространены в растительном мире [1] и привлекают внимание из-за их разнообразных фармакологических свойств [2–4]. Халконы, как α,β -ненасыщенные кетоны, представляют интерес в качестве ценных синтетических интермедиатов для получения малодоступных производных других классов соединений. Структура халкона рассматривается как одна из привилегированных структур в медицинской химии [5]. Азотсодержащие аналоги халконов обладают противоопухолевой, антибактериальной, противовоспалительной активностью и другими видами биоактивности [6]. Производные пиридин-2(1*H*)-онов и пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов широко используются в синтезе природных [7, 8] и биологически активных соединений [9–11]. Фрагмент 2-ацилпиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов является частью хими-

ческой структуры тенеллина [12], бессианина [13], милитарина [14] и других природных алкалоидных пигментов, обладающих фунгицидной, антибиотической, противоопухолевой, противовирусной активностью. Аналоги халконов с фрагментом пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в литературе не описаны (схема 1).

Цель работы – синтез новых гетероаналогов халконов, содержащих фрагмент пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в кольце А структуры халкона.

Для получения халконов предложен ряд синтетических подходов [3, 4]. Наиболее используемым методом синтеза из них является конденсация Кляйзена–Шмидта замещенных ацетофенонов и ароматических альдегидов в присутствии различных катализаторов. В данном исследовании предложен и реализован метод синтеза нового класса гетерохалконов с использованием 3-ацетилпиридина

Схема 1.

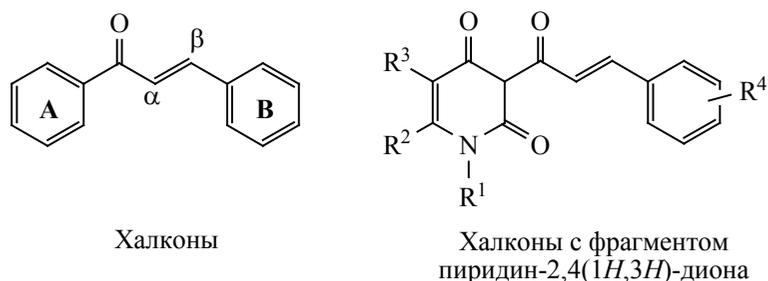
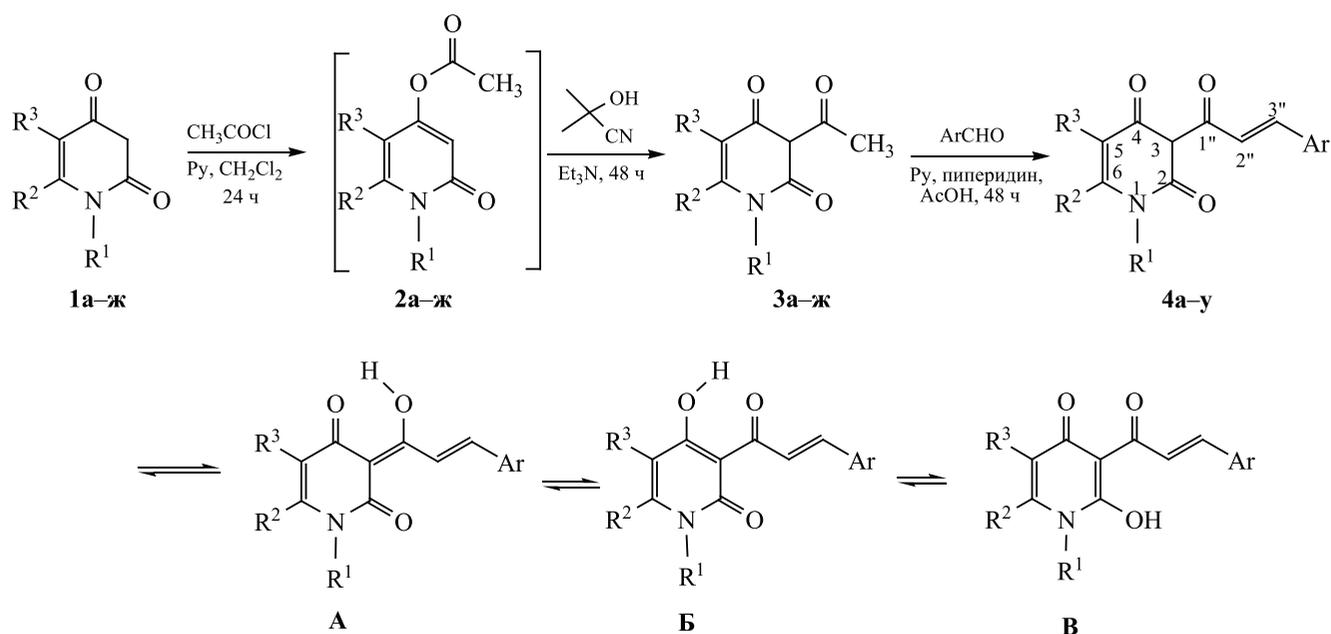


Схема 2.



$R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$ (а); $R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = Et$, $R^3 = H$ (б); $R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = Me$, $R^3 = CH_2=CHCH_2$ (в); $R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = 4-MeOC_6H_4CH_2$, $R^3 = H$ (г); $R^1 = 4-MeO C_6H_4$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$ (д); $R^1 = C_3H_7$, $R^2 = Me$, $R^3 = H$ (е); $R^1 = C_2H_5O$, $R^2 = 4-MeO C_6H_4$, $R^3 = H$ (ж).

дин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов в качестве ключевых интермедиатов (схема 2).

Начальная стадия получения гетерохалконов с фрагментом пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона включала синтез 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов. Описан ряд схем синтеза циклических β-трикетон-ов [15, 16]. 3-Ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы синтезированы путем разработанного нами одно-реакторного метода синтеза. Реакция включала

О-ацилирование пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов 1а-ж хлористым ацетилем в присутствии пиридина в хлористом метиле с последующей О/С-изомеризацией полученных *in situ* 4-ацетокси-1,2-дигидропиридин-2(1*H*)-онов 2а-ж под действием ацетонциангидрина и триэтиламина. Выход 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов 3а-ж составил 79–89%. Путем альдольной конденсации трикетон-ов 3а-ж с замещенными бензальдегидами в пи-

Таблица 1. Выходы синтезированных гетероаналогов халконов **4a–y**

№	R ¹	R ²	R ³	Ar	Выход, %
4a	C ₂ H ₅ O	Me	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	53
4б	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	50
4в	C ₂ H ₅ O	Et	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	51
4г	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	56
4д	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	4-MeO-C ₆ H ₄	58
4е	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	54
4ж	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	49
4з	C ₂ H ₅ O	Et	H	4-COOH-C ₆ H ₄	48
4и	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	4-COOH-C ₆ H ₄	56
4к	C ₃ H ₇	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	55
4л	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	4-COOH-C ₆ H ₄	45
4м	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	45
4н	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	49
4о	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	57
4п	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-F-C ₆ H ₄	48
4р	C ₂ H ₅ O	Me	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	55
4с	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-MeO-C ₆ H ₄	52
4т	C ₂ H ₅ O	Et	H	4-MeO-C ₆ H ₄	46
4у	C ₂ H ₅ O	Et	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	60

ридине в присутствии каталитического количества пиперидина и уксусной кислоты синтезированы целевые гетерохалконы **4a–y** с выходом 45–60% (табл. 1).

Структура и состав синтезированных пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовых производных халконов **4a–y** подтверждена методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H наряду со всеми необходимыми резонансными сигналами протонов метильных, метиленовых групп и ароматических протонов наблюдаются характеристичные сигналы α- и β-винильных протонов боковой цепи в виде дублетов при δ 7.77–7.88 и 8.41–8.57 м. д. с КССВ 15.6–15.9 Гц, что указывает на *E*-конфигурацию для соединений **4a–y**. Для соединений **4a–в**, **4д–з**, **4к–н**, **4п–у** имеется сигнал в виде синглета винильного протона пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионового цикла в диапазоне δ 5.55–6.20 м. д. В области слабого поля (порядка δ 15.87–17.15 м. д.) обнаружен сигнал енольного протона в виде синглета, что служит доказательством сильной внутримолекулярной водородной связи. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–y**

наблюдались сигналы в области 192.65–193.68 м. д. (углерода карбонильной группы ацильной цепи C^{1'}), 173.88–176.65 м. д. (углерода енолизованной карбонильной группы C⁴), 157.48–161.90 м. д. (углерода карбонильной группы цикла C²). В соответствии с данными спектроскопии, синтезированные 3-циннамоилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **4a–y** полностью енолизованы, что установлено и для других циклических β-трикетонов [17]. Наличие β-трикарбонильной группировки в соединениях **4a–y** предполагает возможность установления кето-енольного равновесия в указанных соединениях, а также образования *экзо-/эндо*-енольных таутомеров А–В, отличающихся положением сопряженно-хелатированной системы с прочной внутримолекулярной связью и сопряженного карбонила. С целью установления направления енолизации, т.е. установления, какая из карбонильных групп (эндо- или экзоциклическая) енолизована, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, выполнены двумерные ЯМР эксперименты для (*E*)-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**4р**). В результате проведенных экспериментов

найден, что протон енолизованного карбонила имеет интенсивные кросс-пики в спектре НМВС с ядрами углерода при C^3 , C^4 , C^5 и C^6 . С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что енолизация наблюдается для карбонильной группы, находящейся в циклической части молекулы, т.е. в форме Б. Полученные результаты находятся в соответствии с данными, описанными для родственных β -трикетонных систем [18, 19].

Цитотоксическую активность 10 синтезированных аналогов халконов **4а**, **4д**, **4и**, **4м**, **4о–4у** оценивали *in vitro* в отношении клеточных линий Нер G2 (карцинома печени человека) и МСF-7 (карцинома молочной железы человека) с использованием колориметрического МТТ-теста. Умеренную цитотоксическую активность проявили соединения **4и**, **4с**, **4п** и **4р**. Максимальное ингибирование опухолевых клеток линии Нер G2 соединениями **4и**, **4с**, **4п** и **4р** в концентрации 100 мкМ. составило 42–68%, а в отношении опухолевых клеток линии МСF-7 составило 35–53%. Более чувствительной к действию исследуемых соединений оказалась клеточная линия Нер G2 по сравнению с клетками линии МСF-7. Наиболее выраженное цитотоксическое действие по отношению к обеим линиям опухолевых клеток Нер G2 и МСF-7 проявил (*E*)-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (**4р**) в концентрации 100 мкМ. с ингибированием указанных клеток, равным 67.25 ± 7.87 и $52.80 \pm 2.01\%$ соответственно. Соединения **4а**, **4д**, **4м**, **4о**, **4т–4у** проявили незначительный цитотоксический эффект в отношении к обеим линиям опухолевых клеток.

Таким образом, осуществлен синтез ранее неизвестных аналогов гетерохалконов, содержащих фрагмент пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в кольце А структуры халкона, с использованием в качестве ключевых интермедиатов 3-ацетилпиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов. Результаты проведенных биоиспытаний свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска соединений, обладающих цитотоксической активностью, в данном ряду аналогов халконов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими

частотами 500.13, 125.77 МГц для ядер 1H , ^{13}C соответственно с использованием 5-мм датчика (ВВО) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в $CDCl_3$ или ДМСО- d_6 . В качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал растворителя ($CDCl_3$ или ДМСО- d_6). Корреляционные спектры (HSQC, COSY, НМВС, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker-Biospin». ИК спектры записывали на спектрометре PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR в таблетках КВг. Температуры плавления определяли на блоке Voetius. Элементный анализ выполняли на СНNS-О анализаторе Eurovector EA3000. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат–петролейный эфир).

Пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионы **1а–ж** синтезированы по методике [20]. Соединения **1а**, **б**, **г** [21], **1д**, **е** [20] описаны в литературе.

5-Аллил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1в). Выход 78%, бесцветные кристаллы, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1620, 1560. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 т (3H, CH_3CH_2O , *J* 7.1), 2.28 с (3H, $C=CC_3$), 3.15 д (2H, CH_2 , *J* 5.8), 4.17 к (2H, CH_2CH_2O , *J* 7.1), 4.91–4.98 м (2H, $CH=CH_2$), 5.77 с (1H, CH_3), 5.76–5.85 м (1H, $CH=CH_2$), 10.53 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 13.00, 13.96, 28.80, 71.07, 97.44, 106.85, 114.42, 135.84, 143.45, 159.19, 164.20. Найдено, %: С 63.22; Н 7.15; N 6.56. $C_{11}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.23; N 6.69.

6-(4-Метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1ж). Выход 69%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1620, 1560. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 т (3H, CH_3CH_2O , *J* 7.0), 3.78 к (2H, CH_2CH_2O , *J* 7.0), 3.82 с (3H, OCH_3), 5.68 д (1H, $C=CH$, *J* 3.0), 5.77 д (1H, $C=CH$, *J* 3.0), 7.02 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 7.50 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 10.69 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 12.68, 55.11, 70.86, 98.17, 99.41, 113.42, 124.09, 130.26, 147.77, 159.14, 159.98, 164.73. Найдено, %: С 64.31; Н 5.85; N 5.44. $C_{14}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.79; N 5.36.

Общая методика синтеза 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов 3а–ж. К перемешиваемому раствору 0.1 моль дикетона 1а–ж в 150 мл хлористого метилена прибавляли 0.13 моль (10.5 мл) пиридина с последующим прибавлением по каплям 0.11 моль (7.8 мл) хлористого ацетила. После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре к смеси прибавляли 0.30 моль (42.0 мл) триэтиламина и 0.01 моль (1.0 мл) ацетонциангидрина. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 25–30°C и затем подкисляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5. Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой, сушили (безводный MgSO₄), пропускали через тонкий слой силикагеля (5–40 меш) и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан, получая целевые соединения 3а–ж с выходом 79–89%.

3-Ацетил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3а). Выход 87%, бесцветные кристаллы, т. пл. 95–97°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1615, 1565. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 2.38 с (3H, C=CCH₃), 2.73 с (3H, COCH₃), 4.25 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 5.73 с (1H, C=CH), 15.47 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 13.16, 17.94, 31.34, 72.29, 98.64, 106.68, 152.96, 159.25, 174.39, 205.38. Найдено, %: C 56.92; H 6.15; N 6.59. C₁₀H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 56.87; H 6.20; N 6.63.

3-Ацетил-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3б). Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 103–105°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665, 1610, 1575. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 т (3H, CH₃CH₂, *J* 7.5), 1.41 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 2.71 к (2H, CH₃CH₂, *J* 7.5), 2.73 с (3H, COCH₃), 4.25 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 5.74 с (1H, C=CH), 15.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 11.48, 13.16, 24.15, 31.34, 72.40, 96.82, 106.56, 157.92, 159.33, 174.55, 205.39. Найдено, %: C 58.57; H 6.69; N 6.14. C₁₁H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 58.66; H 6.74; N 6.22.

5-Аллил-3-ацетил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3в). Выход 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 66–68°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675, 1620, 1560. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 2.39 с (3H,

C=CCH₃), 2.75 с (3H, COCH₃), 3.24 д (2H, CHCH₂, *J* 5.8), 4.23 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 4.95–5.05 м (2H, CH₂=CHCH₂), 5.80–5.88 м (1H, CH=CH₂), 16.05 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 13.12, 14.07, 28.34, 31.41, 72.13, 106.31, 107.04, 115.27, 134.65, 151.24, 158.62, 173.41, 205.54. Найдено, %: C 62.21; H 6.75; N 5.63. C₁₃H₁₇NO₄. Вычислено, %: C 62.14; H 6.82; N 5.57.

3-Ацетил-6-(4-метоксибензил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3г). Выход 83%, бесцветные кристаллы, т. пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1625, 1555. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 т (3H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 2.72 с (3H, COCH₃), 3.81 с (3H, OCH₃), 3.94 с (2H, C=CCH₂), 4.14 к (2H, CH₃CH₂O, *J* 7.1), 5.52 с (1H, C=CH), 6.89 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.6), 7.14 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.6), 15.43 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 13.12, 31.34, 36.25, 55.33, 72.33, 98.99, 106.71, 114.43, 126.48, 130.34, 155.90, 159.08, 159.32, 174.34, 205.42. Найдено, %: C 64.42; H 6.10; N 4.50. C₁₇H₁₉NO₅. Вычислено, %: C 64.34; H 6.04; N 4.41.

3-Ацетил-6-метил-1-(4-метоксифенил)пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3д). Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670, 1620, 1610, 1570. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 с (1H, CH₃C=CH), 2.67 с (3H, CH₃CO), 3.85 с (3H, OCH₃), 5.93 с (1H, C=CH), 6.98 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.9), 7.58 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.9), 15.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 22.37, 31.32, 55.57, 100.83, 105.80, 115.16, 129.09, 130.55, 154.37, 159.80, 163.74, 176.20, 205.91. Найдено, %: C 65.89; H 5.59; N 5.09. C₁₅H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 65.92; H 5.53; N 5.13.

3-Ацетил-6-метил-1-пропилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3е). Выход 85%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 103–104°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665, 1620, 1570. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 т (3H, CH₃CH₂CH₂, *J* 7.5), 1.64–1.72 м (2H, CH₃CH₂CH₂), 2.37 с (3H, CH₃C=CH), 2.71 с (3H, CH₃CO), 3.88 т (2H, NCH₂, *J* 7.5), 5.80 с (1H, C=CH), 15.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 11.30, 21.21, 22.03, 31.49, 45.84, 100.97, 105.84, 153.32, 162.80, 174.98, 205.86. Найдено, %: C 63.17; H 7.30; N 6.57. C₁₁H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 63.14; H 7.23; N 6.69.

3-Ацетил-6-(4-метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3ж). Выход 79%, желтые

кристаллы, т. пл. 110–111°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675, 1625, 1555. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.78 с (3H, COCH_3), 3.82–3.94 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.89 с (3H, OCH_3), 5.90 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.98 д (2H, H_{Ar} , J 8.9), 7.58 д (2H, H_{Ar} , J 8.9), 15.50 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.0, 31.41, 55.44, 72.10, 99.54, 106.81, 113.84, 123.26, 130.77, 153.93, 159.21, 161.54, 174.06, 205.44. Найдено, %: C 63.41; H 6.11; N 4.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 63.36; H 6.04; N 4.41.

Общая методика синтеза аналогов халконов 4а–у. К перемешиваемому раствору 2.0 ммоль 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **3а–ж** в 2.0 мл пиридина прибавляли 2.2 ммоль ароматического альдегида, 0.05 мл пиперидина и 0.05 мл уксусной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре 48 ч приливали 5.0 мл диэтилового эфира и оставляли реакционную смесь на 12 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (5 мл) и затем растворяли в хлороформе (25 мл). Раствор промывали 20% водной соляной кислотой (25 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу сушили (безводный MgSO_4), пропускали через тонкий слой силикагеля (5–40 меш) и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформ–гексан, получая соединения **4а–у** с выходом 45–60%.

(E)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4а). Желтые кристаллы, т. пл. 190–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1653, 1626, 1608, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 5.76 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , J 1.6), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.42 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 16.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.18, 17.96, 72.31, 99.32, 101.61, 106.30, 107.37, 108.52, 123.24, 125.73, 129.84, 144.72, 148.39, 150.04, 152.59, 159.40 (C^2), 175.79 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: C 62.88; H 4.87; N 4.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 62.97; H 4.99; N 4.08.

(E)-6-Метил-3-[3-(4-нитрофенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4б). Желтые кристаллы, т. пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} :

1648, 1634, 1600, 1527. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.42 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.80 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.80 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.85 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 8.63 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 15.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.15, 18.04, 72.45, 99.21, 99.26, 106.48, 124.04, 129.28, 129.51, 140.71, 141.43, 148.45, 153.55, 159.37 (C^2), 175.63 (C^4), 193.18 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: C 59.38; H 4.65; N 8.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.30; H 4.68; N 8.14.

(E)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4в). Желтые кристаллы, т. пл. 225–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650, 1625, 1605, 1530. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.72 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , J 1.6), 7.82 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.43 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 16.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.43, 13.15, 24.11, 72.39, 97.44, 101.58, 106.17, 107.36, 108.50, 123.28, 125.70, 129.84, 144.66, 148.36, 150.01, 157.52, 159.45 (C^2), 175.91 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: C 63.81; H 5.37; N 3.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 63.86; H 5.36; N 3.92.

(E)-5-Аллил-3-{3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4г). Желтые кристаллы, т. пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652, 1628, 1603, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.40 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.26 д (2H, CHCH_2 , J 5.8), 4.25 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 4.97–5.06 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.82–5.90 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.5), 7.26 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.82 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.47 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 17.06 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 14.09, 28.45, 72.14, 101.58, 105.93, 107.39, 107.68, 108.49, 115.20, 123.47, 125.47, 129.89, 134.75, 144.63, 148.36, 149.99, 150.81, 158.79 (C^2), 174.86 (C^4), 193.66 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: C 65.85; H 5.29; N 3.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 65.79; H 5.52; N 3.65.

(E)-6-(4-Метоксибензил)-3-[3-(4-метоксифенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-

2,4(1H,3H)-дион (4д). Желтые кристаллы, т. пл. 161–162°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1635, 1605, 1535. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.95 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.55 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.88 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 6.91 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 7.15 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 7.65 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.7), 8.46 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.7), 16.43 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 36.21, 55.31, 55.38, 72.30, 99.69, 106.31, 114.28, 114.39, 122.69, 126.54, 128.01, 130.36, 130.88, 144.89, 155.41, 159.03, 159.45 (C^2), 161.81, 175.76 (C^4), 193.65 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 68.88; Н 5.75; N 3.19. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 68.95; Н 5.79; N 3.22.

(E)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-(4-метоксибензил)-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4е). Желтые кристаллы, т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654, 1625, 1602, 1538. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.95 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.55 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , *J* 8.0), 6.88 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 6.90 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 7.14 д. д (1H, H_{Ar} , *J* 8.0, 1.5), 7.15 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 7.16 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , *J* 1.5), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.6), 8.41 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.6), 16.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 36.21, 55.30, 72.32, 99.65, 101.58, 106.31, 107.34, 108.49, 114.39, 123.17, 125.74, 126.50, 129.78, 130.35, 144.79, 148.35, 150.03, 155.51, 159.03, 159.43 (C^2), 175.71 (C^4), 193.56 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 66.89; Н 5.13; N 3.18. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 66.81; Н 5.16; N 3.12.

(E)-4-{3-[6-Метил-1-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}бензойная кислота (4ж). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 288–289°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1664, 1630, 1602, 1530. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.97 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.20 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.8), 7.23 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.8), 7.76 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.3), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 7.95 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.3), 8.47 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 13.09 уш. с (1H, COOH), 16.30 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.89, 55.34, 100.19, 104.73, 114.47, 127.42, 128.44, 129.46, 129.79, 130.31,

132.07, 138.68, 141.60, 156.63, 159.07 (C^2), 162.60, 166.66, 176.65 (C^4), 192.86 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 68.09; Н 4.75; N 4.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 68.14; Н 4.72; N 3.46.

(E)-4-[3-(2,4-Диоксо-6-этил-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4з). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 258–260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679, 1665, 1625, 1600, 1530. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, *J* 7.4), 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.65 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, *J* 7.4), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.72 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.64 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.2), 7.77 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 7.97 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.2), 8.53 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.8), 13.10 уш. с (1H, COOH), 16.04 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 11.24, 12.96, 23.97, 72.29, 97.16, 106.11, 127.20, 128.40, 128.56, 130.02, 132.15, 138.95, 142.70, 158.01 (C^2), 167.76, 175.63 (C^4), 193.38 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 63.92; Н 5.33; N 4.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.86; Н 5.36; N 3.92.

(E)-4-[3-(5-Аллил-6-метил-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4и). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1665, 1633, 1605, 1534. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.40 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.22 д (2H, CHCH_2 , *J* 5.7), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 4.98–5.05 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.84 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.81 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.3), 7.84 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 8.00 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.3), 8.57 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, *J* 15.9), 13.14 уш. с (1H, COOH), 16.68 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 12.83, 14.03, 27.67, 71.57, 105.20, 106.19, 115.21, 127.25, 128.55, 129.87, 132.14, 134.84, 138.63, 142.10, 153.25, 157.48 (C^2), 166.68, 173.88 (C^4), 192.76 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 65.72; Н 5.55; N 3.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 5.52; N 3.65.

(E)-4-[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1-пропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4к). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 231–232°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1687, 1660, 1628, 1605, 1537. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, *J* 7.4), 1.57–1.65 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.84–3.90 м (2H, NCH_2), 6.06 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.80 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.3), 7.82 д (1H,

СОСН=СН, J 15.9), 8.00 д (2Н, N_{Ar} , J 8.3), 8.54 д (1Н, СОСН=СН, J 15.9), 13.13 уш. с (1Н, СООН), 15.92 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 11.00, 20.59, 21.11, 45.18, 100.26, 104.56, 127.69, 128.44, 129.87, 132.02, 138.77, 141.42, 156.24, 161.90 (C^2), 166.70, 175.28 (C^4), 193.10 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 66.98; Н 5.55; N 4.17. $C_{19}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 66.85; Н 5.61; N 4.10.

(E)-4-{3-[6-(4-Метоксибензил)-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}бензойная кислота (4л). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 268–270°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686, 1653, 1635, 1605, 1530. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (3Н, СН₃СН₂О, J 7.1), 3.75 с (3Н, ОСН₃), 4.04 с (2Н, СН₂С=СН), 4.17 к (2Н, СН₃СН₂О, J 7.1), 5.76 с (1Н, С=СН), 6.93 д (2Н, СН₂С₆H₄, J 8.6), 7.25 д (2Н, СН₂С₆H₄, J 8.6), 7.82 д (2Н, N_{Ar} , J 8.3), 7.86 д (1Н, СОСН=СН, J 15.9), 8.00 д (2Н, N_{Ar} , J 8.3), 8.48 д (1Н, СОСН=СН, J 15.9), 13.08 уш. с (1Н, СООН), 15.87 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 12.84, 35.31, 54.97, 71.74, 98.31, 105.78, 114.01, 127.14, 128.55, 129.87, 130.31, 132.18, 138.57, 142.13, 149.54, 157.40, 158.22, 158.28 (C^2), 166.67, 175.50 (C^4), 192.71 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 66.89; Н 5.15; N 3.17. $C_{25}H_{23}NO_7$. Вычислено, %: С 66.81; Н 5.16; N 3.12.

(E)-4-[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4м). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 276–278°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1683, 1664, 1633, 1606, 1535. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 т (3Н, СН₃СН₂О, J 7.0), 2.41 с (3Н, С=ССН₃), 4.22 к (2Н, СН₃СН₂О, J 7.0), 6.04 с (1Н, С=СН), 7.83 д (2Н, N_{Ar} , J 8.2), 7.85 д (1Н, СОСН=СН, J 15.9), 8.01 д (2Н, N_{Ar} , J 8.2), 8.51 д (1Н, СОСН=СН, J 15.9), 13.16 уш. с (1Н, СООН), 15.92 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 12.89, 17.38, 71.66, 98.26, 105.61, 127.20, 128.55, 129.88, 132.14, 138.63, 142.02, 155.09, 158.20 (C^2), 166.69, 174.68 (C^4), 192.68 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 63.06; Н 4.95; N 4.12. $C_{18}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: С 62.97; Н 4.99; N 4.08.

(E)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-(4-метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4н). Желтые кристаллы, т. пл. 226–227°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649, 1625, 1600, 1553. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.08

т (3Н, СН₃СН₂О, J 7.0) 3.88 с (3Н, ОСН₃), 3.82–3.95 м (2Н, СН₃СН₂О), 5.94 с (1Н, С=СН), 6.02 с (2Н, ОСН₂О), 6.83 д (1Н, N_{Ar} , J 8.0), 7.00 д (2Н, N_{Ar} , J 8.8), 7.17 д. д (1Н, N_{Ar} , J 8.0, 1.5), 7.27 д (1Н, N_{Ar} , J 1.5), 7.60 д (2Н, N_{Ar} , J 8.8), 7.86 д (1Н, СОСН=СН, J 15.6), 8.50 д (1Н, СОСН=СН, J 15.6), 16.51 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 13.02, 55.44, 72.10, 100.23, 101.62, 106.52, 107.39, 108.53, 113.82, 123.34, 123.37, 125.78, 129.88, 130.80, 144.80, 148.41, 150.08, 153.56, 159.38 (C^2), 161.51, 175.44 (C^4), 193.57 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 66.27; Н 4.81; N 3.17. $C_{24}H_{21}NO_7$. Вычислено, %: С 66.20; Н 4.86; N, 3.22.

(E)-5-Аллил-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4о). Желтые кристаллы, т. пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1625, 1610, 1530. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3Н, СН₃СН₂О, J 7.1), 2.40 с (3Н, С=ССН₃), 3.27 д (2Н, СНСН₂, J 5.8), 3.92 с (3Н, СН₃О), 3.95 с (3Н, СН₃О), 4.21–4.31 м (2Н, СН₃СН₂О), 4.98–5.06 м (2Н, СН₂=СНСН₂), 5.82–5.92 м (1Н, СН=СН₂), 6.86 д (1Н, N_{Ar} , J 8.3), 7.22 д (1Н, N_{Ar} , J 1.8), 7.28 д. д (1Н, N_{Ar} , J 8.3, 1.8), 7.88 д (1Н, СОСН=СН, J 15.7), 8.50 д (1Н, СОСН=СН, J 15.7), 17.15 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 13.10, 14.07, 28.45, 55.96, 56.04, 72.17, 105.87, 107.73, 110.50, 110.94, 115.19, 123.09, 123.97, 128.38, 134.75, 145.09, 149.17, 150.70, 151.53, 158.81 (C^2), 174.91 (C^4), 193.66 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 66.22; Н 6.35; N 3.41. $C_{22}H_{25}NO_6$. Вычислено, %: С 66.15; Н 6.31; N 3.51.

(E)-6-Метил-3-[3-(4-фторфенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4п). Желтые кристаллы, т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1624, 1603, 1525. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3Н, СН₃СН₂О, J 7.1), 2.39 с (3Н, С=ССН₃), 4.27 к (2Н, СН₃СН₂О, J 7.1), 5.77 с (1Н, С=СН), 7.03–7.11 м (2Н, N_{Ar}), 7.66–7.70 м (2Н, N_{Ar}), 7.83 д (1Н, СОСН=СН, J 15.8), 8.49 д (1Н, СОСН=СН, J 15.8), 16.28 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д. (J , Гц): 13.14, 17.96, 55.41, 72.32, 99.26, 115.95 д ($^2J_{CF}$ 22), 116.03, 125.00, 130.80 д ($^3J_{CF}$ 9), 130.88 д ($^4J_{CF}$ 2), 131.50, 143.24, 152.86, 159.38 (C^2), 164.10 д ($^1J_{CF}$ 252), 175.71 (C^4), 193.63 ($C^{1''}$). Найдено, %: С 64.40; Н 5.05; N 4.32. $C_{17}H_{16}FNO_4$. Вычислено, %: С 64.35; Н 5.08; N 4.41.

(E)-3-[3-(3,4-Диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4р).

Желтые кристаллы, т. пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654, 1622, 1610, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.92 с (3H, CH_3O), 3.95 с (3H, CH_3O), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.86 д (1H, H_{Ar} , J 8.3), 7.22 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.28 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.3, 1.5), 7.86 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.44 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.15, 17.93, 55.96, 56.04, 72.34, 99.39, 106.25, 110.50, 110.95, 122.86, 123.98, 128.33, 145.17, 149.19, 151.57, 152.47, 159.43 (C^2), 175.83 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 63.54; Н 5.85; N 3.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.50; Н 5.89; N 3.90.

(Е)-6-Метил-3-[3-(4-метоксифенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4с).

Желтые кристаллы, т. пл. 137–139°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1635, 1605, 1535. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.76 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.91 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.66 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.48 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.57 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.18, 17.94, 55.41, 72.29, 99.36, 114.32, 122.78, 128.09, 129.40, 130.88, 144.82, 152.48, 159.43 (C^2), 161.82, 175.85 (C^4), 193.68 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 65.58; Н 5.75; N 4.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.64; Н 5.82; N 4.25.

(Е)-3-(3-(4-Метоксифенил)акрилоил)-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4т).

Желтые кристаллы, т. пл. 155–157°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652, 1630, 1605, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.71 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.90 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.65 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.48 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.55 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.43, 13.11, 24.10, 55.41, 72.36, 97.47, 106.15, 114.28, 122.79, 128.06, 130.84, 144.75, 157.41, 159.46 (C^2), 161.77, 175.95 (C^4), 193.66 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 66.54; Н 6.13; N 4.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 66.46; Н 6.16; N 4.08.

(Е)-3-(3-(3,4-Диметоксифенил)акрилоил)-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4у). Желтые кристаллы, т. пл. 150–151°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1620, 1609, 1530. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.73 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 3.83 с (6H, 2 CH_3O), 4.22 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.91 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.05 д (1H, H_{Ar} , J 8.4), 7.28 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.33 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.4, 1.5), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.33 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.40 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.21, 12.86, 23.44, 55.49, 55.56, 71.80, 96.53, 105.24, 111.33, 111.80, 122.28, 122.93, 127.37, 144.66, 148.87, 151.48, 158.87 (C^2), 175.01 (C^4), 192.65 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 64.30; Н 6.25; N 3.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 64.33; Н 6.21; N 3.75.

Исследование цитотоксичности проводили с помощью колориметрического МТТ-теста. Клетки линий MCF-7 (карцинома молочной железы человека) и Hep G2 (карцинома печени человека), полученные из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург), растили в питательных средах DMEM и MEM соответственно. В среду добавляли 10% фетальной бычьей сыворотки и смесь антибиотиков пенициллина-стрептомицина в стандартных условиях (37°C, 5% CO_2). Клетки обеих линий сажали в 96-луночный планшет в концентрации 5500 клеток/луночку и инкубировали 24 ч. Добавляли исследуемые вещества в концентрациях 50 и 100 мкМ. с последующей инкубацией в течение 72 ч. Исходная концентрация соединений составляла 20 мМ. в ДМСО. Растворы последовательно доводили до конечных концентраций инкубационной средой. В контроль добавляли 0.5% растворителя. Для проведения МТТ-теста использовали набор CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS), Promega. Для измерения поглощения формазана клетки инкубировали с MTS в течение 30–40 мин в термостате, измерение поглощения формазана при λ 492 нм проводили на планшетном анализаторе Awareness, Microplate Rider Stat Fax 3200. Жизнеспособность клеток в присутствии исследуемых соединений рассчитывали по формуле:

$$\text{ОП опытных лунок/ОП контрольных лунок} \times 100\%,$$

где ОП — оптическая плотность. Все эксперименты проведены в трех повторах. Статистическая значимость составила $p < 0.05$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Татьяна Степановна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0023-6534>

Рубинов Дмитрий Брониславович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5987-8294>

Барановский Александр Вячеславович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3463-4936>

Огурцова Светлана Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2926-8663>

Пашковский Феликс Сигизмундович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0506-433X>

Лахвич Федор Адамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7782-496X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou K., Yang S., Li S.-M. // Nat. Prod. Rep. 2021. Vol. 38. N 12. P. 2236. doi 10.1039/d0np00083c
- Salehi B., Quispe C., Chamkhi I., Omari N.E., Balahbib A., Sharifi-Rad J., Bouyahya A., Akram M., Iqbal M., Docea A.O., Caruntu C., Leyva-Gómez G., Dey A., Martorell M., Calina D., López V., Les F. // Front. pharmacol. 2021. Vol. 11. P. 592654. doi 10.3389/fphar.2020.592654
- Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V. // Environ. Chem. Lett. 2020. Vol. 18. N 2. P. 433. doi 10.1007/s10311-019-00959-w
- Gaonkar S.L., Vignesh U.N. // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 11. P. 6043. doi 10.1007/s11164-017-2977-5
- Zhuang C., Zhang W., Sheng C., Zhang W., Xing C., Miao Z. // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. N 12. P. 7762. doi.org/10.1007/s00044-019-02368-8
- Mathew B., Suresh J., Anbazhagan S., Paulraj J., Krishnan G.K. // Biomed. Prev. Nutr. 2014. Vol. 4. N 3. P. 451. doi 10.1016/j.bionut.2014.04.003
- O'Hagan D. // Nat. Prod. Rep. 2000. Vol. 17. N 5. P. 435. doi 10.1039/A707613D
- Jessen H.J., Gademann K. // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 8. P.1168. doi 10.1039/B911516C
- Cocco M.T., Congiu C., Onnis V. // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 5. P. 545. doi 10.1016/S0223-5234(00)00149-5
- Borkar M.R., Nandan S., Nagaraj H.K.M., Puttur J., Manniyodath J., Chatterji D., Coutinho E.C. // Med. Chem., 2019. Vol. 15. N 1. P. 28. doi 10.2174/1573406414666180525075755
- Пашковский Ф.С., Донцу Ю.С., Рубинов Д.Б., Лахвич Ф.А., Травень В.Ф., Борунов Ф.М. // ЖОРХ. 2014. Вып. 50. № 11. С. 1612; Pashkovskii F.S., Donsu Y.S., Rubinov D.B., Lakhvich F.A., Traven' V.F., Borunov A.M. // Rus. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. P. 1598. doi 10.1134/S1070428014110116
- Williams D.R., Sit S.-Y. // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 15. P. 2846. doi 10.1021/jo00136a005
- Wat C.-K., McInnes A.G., Smith D.G., Wright J.L.C., Vining L.C. // Can. J. Chem. 1977. Vol. 55. N 23. P. 4090. doi 10.1139/v77-580
- Schmidt K., Riese U., Li Z., Hamburger M.J. // Nat. Prod. 2003. Vol. 66. N 3. P. 378. doi 10.1021/np020430y
- Reber K.P., Burdge H.E. // Org. Prep. Proc. Int. 2018. Vol. 50. N 1. P. 2. doi 10.1080/00304948.2018.1405332
- Рубинов Д.Б., Желдакова Т.А., Рубинова И.Л., Барановский А.В. // ЖОРХ. 2008. Т. 44. Вып. 3. С. 434; Rubinov D.B., Zheldakova T.A., Rubinova I.L., Baranovskii A.V. // Rus. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 3. P. 432. doi 10.1134/S1070428008030196
- Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. N 4. P. 1047. doi 10.1021/cr9600621
- Хлебникова Т.С., Зинович В.Г., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Трифонов Р.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 8. С. 1159; Khlebnicova T.S., Zinovich V.G., Piven Yu.A., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Trifonov R.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1438. doi 10.1134/S1070363221080028
- Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Лутцева А.И. // Хим.-фарм. ж. 2021. Т. 55. № 4. С. 60. Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Luttseva A.I. // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 55. N 4. P. 396. doi 10.1007/s11094-021-02434-9
- Рубинов Д.Б., Желдакова Т.А., Рубинова И.Л. // ЖОРХ. 2004. Т. 40. Вып. 9. С. 1376; Rubinov D.B., Zheldakova T.A., Rubinova I.L. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 9. P. 1329. doi 10.1007/s11178-005-0015-3
- Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л., Лахвич Ф.А. // ЖОРХ. 2011. Т. 47. Вып. 2. С. 284; Rubinov D.B. Rubinova I.L. Lakhvich F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 2. P. 277. doi 10.1134/S1070428011020199

Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel Chalcone Analogues with Pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione Fragment

T. S. Khlebnicova^{a,*}, D. B. Rubinov^a, A. V. Baranovsky^a, F. A. Lakhvich^a, F. S. Pashkovsky^a,
T. V. Chukarina^a, and S. E. Ogurtsova^a

^a Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220084 Belarus

*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received November 1, 2022; revised November 30, 2022; accepted December 1, 2022

New heterocyclic chalcone analogues with pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione fragment were synthesized by the condensation reaction of 3-acetylpyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones with different aromatic aldehydes in pyridine in the presence of a catalytic amount of piperidine and acetic acid. Structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy methods and two-dimensional NMR spectroscopy methods and elemental analysis data. Cytotoxic activity of the series of obtained compounds was investigated *in vitro* against human cell lines of breast cancer (MCF-7) and liver cancer (Hep G2).

Keywords: chalcones, heterochalcones, pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones, 3-acetylpyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones, synthesis, cytotoxic activity