раздел ХИМИЯ

УДК 547.821.2: 544-971.62: 577.322.23

СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ АДДУКТОВ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ С N-ЗАМЕЩЕННЫМИ ИМИДАМИ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ**© Е. И. Фарафонтова-Антипина¹, А. В. Ковальская², П. Р. Петрова^{2,3}, Р. Р. Сайфутдиярова³, Д. О. Цыпышев^{1,3}, В. А. Федорова⁴, А. Н. Лобов², С. С. Борисевич^{2*}**¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, пр. Октября, 71.²Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, пр. Октября, 71.³Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32.⁴Научно-исследовательский институт гриппа Министерства здравоохранения
Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.

Тел: +7 (347) 235 55 60.

*Email: monrel@mail.ru

В термических условиях реакции Дильса–Альдера с выходами 72–95% синтезированы аддукты N-замещенных 2-пиридонов и N-замещенных иминов малеиновой кислоты. Методами квантовой химии определены термодинамические и активационные параметры прямой реакции Дильса–Альдера N-замещенных 2-пиридонов и N-замещенных иминов малеиновой кислоты и ретро-реакции продуктов [4+2]-циклоприсоединения, что позволило объяснить наблюдаемую в эксперименте эндо-специфичность процесса. Проведена оценка способности синтезированных соединений ингибировать репродукцию вируса гриппа А/ Puerto Rico /8/34 (H1N1). В результате проведенного скрининга выявлены три соединения, полученные из N-метил-, N-аллил-, N-бензилпиридона-2 и N-бензилмалеинимида, с индексами селективности более 10 (SI > 10), что может служить основанием для дальнейшей оптимизации их противовирусных свойств посредством направленных химических трансформаций.

Ключевые слова: реакция Дильса–Альдера, 2-пиридоны, квантово-химические расчеты, вирус гриппа А, противовирусная активность.

Грипп представляет собой острую респираторную инфекцию, характеризующуюся высокой контагиозностью и, следовательно, высокой скоростью распространения. По различным оценкам, в каждый эпидемический сезон только в нашей стране заболевает 10–15% трудоспособного населения. Массовый характер ежегодно повторяющихся эпидемий гриппа, резкое повышение смертности от острых респираторных заболеваний (особенно среди детей и стариков), тяжелые осложнения – все эти причины определяют социально-экономическое значение эпидемий гриппа, а, следовательно, и актуальность разработки средств защиты от данного заболевания. Эффективность известных противовирусных препаратов ограничена тем, что из-за особенностей организации генома и высокой скорости мутаций вирус гриппа способен в течение короткого промежутка времени вырабатывать к ним устойчивость [1]. Так, например, с 90-х гг. начал наблюдаться резкий рост устойчивости штаммов вируса гриппа к римантадину, а с 2007 по 2009 гг. была выработана 100%-ая устойчивость сезонного вируса гриппа А(H1N1) к наиболее распространенному противовирусному препарату осельтамивир [2]. Кроме того, многие антивирусные препараты имеют ряд противопоказаний к

применению и побочные эффекты [3]. Поэтому поиск эффективных средств для химиотерапии гриппа, ориентированных на принципиально новые мишени и с новыми механизмами противовирусной активности, не теряет своей актуальности.

Целью настоящего исследования является синтез новых ингибиторов репродукции вируса гриппа А на основе реакции Дильса–Альдера N-замещенных 2-пиридонов и N-замещенных иминов малеиновой кислоты, являющихся структурными аналогами некоторых производных хинолизинового алкалоида (–)-цитизина, обладающего противовирусной активностью [4].

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах ALUGRAM® с алюминиевой подложкой, покрытых слоем 0.2 мм стандартного силикагеля 60 (MACHEREY-NAGEL, Germany). Колоночная хроматография выполнялась на стандартном силикагеле 60 (0.05–0.1 мм) (MACHEREY-NAGEL, Germany). Температуры плавления кристаллических веществ определены на аппарате Boetius (PHMK 05 VEB Wagetechnik Rapi-do, Radebeul).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН (импульсный спектрометр Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) и 50.67 МГц (^{15}N) с использованием 5-миллиметрового датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C , ^1H приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные спектры зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора.

Исходные 2-пиридоны получены по литературной методике, исходя из 2-бромпиридина [5], в качестве диенофилов использовали коммерчески доступные ими́ды малеиновой кислоты. Физико-химические константы аддукта **7** соответствовали литературным [6].

2-Изопропил-9-метил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпииминометано)изоиндол-1,3,8-трион (8):

К раствору 0.5 г (4.6 ммоль) *N*-метилпиридина **1** в 10 мл толуола добавили 0.96 г (6.9 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида **5**. Смесь кипятили с обратным холодильником, осуществляя контроль за ходом реакции методом ТСХ. После окончания реакции раствор упарили, остаток хроматографировали на SiO_2 (элюент $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 97:3$). Получили 1 г продукта **8** с выходом 90%.

Т. пл. = 123–125 °С (метанол). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 18.9 (C2'), 18.9 (C3'), 32.3 (C1''), 40.5 (C7a), 44.1 (C1'), 45.7 (C7), 46.2 (C3a), 56.6 (C4), 131.4 (C5), 131.6 (C6), 171.3 (C8), 175.0 (C3), 175.5 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 113.64 (N9), 195.25 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.29 (д, 3Н, $^3J = 7.0$, Н-2'), 1.29 (д, 3Н, $^3J = 7.0$, Н-3'), 2.94 (с, 3Н, Н-1''), 3.18 (дд, 1Н, $^3J_{7a-3a} = 8.0$, $^3J_{7a-7} = 3.4$, Н-7а), 3.38 (дд, 1Н, $^3J_{3a-7a} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 4.1$, Н-3а), 3.95 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7a} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.24 (м, 1Н, $^3J = 7.0$, Н-1'), 4.54 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3a} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 6.39 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 6.44 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5).

2-Бензил-9-метил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпииминометано)изоиндол-1,3,8-трион (9):

Получили из 0.5 г (4.6 ммоль) *N*-метилпиридина **1** и 1.3 г (6.9 ммоль) *N*-бензилмалеинимида **6** по методике для соединения **8**. Получили 1.2 г продукта **9** с выходом 85%.

Т. пл. = 170–171 °С (метанол). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 32.3 (C1''), 40.8 (C7a), 42.6 (C1'), 45.5 (C7), 46.5 (C3a), 56.5 (C4), 128.1 (C5'), 128.6 (C4'(6')), 128.8 (C3'(7')), 131.4 (C5), 131.6 (C6), 135.2 (C2'), 171.2 (C8), 174.6 (C3), 175.2 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 113.09 (N9), 187.92 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.92 (с, 3Н, Н-1''), 3.25 (дд,

1Н, $^3J_{7a-3a} = 8.0$, $^3J_{7a-7} = 3.4$, Н-7а), 3.45 (дд, 1Н, $^3J_{3a-7a} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 4.1$, Н-3а), 3.94 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7a} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.52 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3a} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 4.54 (с, 2Н, Н-1'), 6.20 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 6.25 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5), 7.29 (м, 5Н, Н-Ph).

9-Аллил-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпииминометано)изоиндол-1,3,8-трион (10):

Получили из 0.5 г (3.7 ммоль) *N*-аллилпиридина **2** и 0.96 г (5.6 ммоль) *N*-фенилмалеинимида **1** по методике для соединения **8**. Получили 0.91 г продукта **10** с выходом 80%.

Аморфное вещество. ^{13}C ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 40.7 (C7a), 45.4 (C7), 46.2 (C1''), 46.4 (C3a), 53.7 (C4), 117.9 (C3'), 126.7 (C2'(6')), 128.7 (C4'), 129.0 (C3'(5')), 130.9 (C6), 131.7 (C1'), 132.7 (C5), 132.7 (C2''), 170.5 (C8), 174.5 (C3), 175.3 (C1). ^{15}N ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 124.28 (N9), 193.25 (N2). ^1H ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.50 (дд, 1Н, $^3J_{7a-3a} = 8.0$, $^3J_{7a-7} = 3.4$, Н-7а), 3.74 (дд, 1Н, $^3J_{3a-7a} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 4.1$, Н-3а), 3.78 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7a} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 3.85 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''A-2''} = 5.8$, $^4J_{1''A-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''A-3''\text{цис}} = 1.5$, Н_A-1''), 4.00 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''B-2''} = 5.8$, $^4J_{1''B-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''B-3''\text{цис}} = 1.5$, Н_B-1''), 4.68 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3a} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 5.20 (дкв, $^3J_{3''\text{транс-2''}} = 17.7$, $^4J_{3''\text{транс-1''A}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{транс-1''B}} = 1.5$, Н_{транс-3''}), 5.20 (дкв, $^3J_{3''\text{цис-2''}} = 10.1$, $^4J_{3''\text{цис-1''A}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{цис-1''B}} = 1.5$, Н_{цис-3''}), 5.73 (ддт, $^3J_{2''-3''\text{транс}} = 17.7$, $^3J_{2''-3''\text{цис}} = 10.1$, $^3J_{2''-1''A} = 5.8$, $^3J_{2''-1''B} = 5.8$, Н-2''), 6.55 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6); 6.65 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5), 7.14 (д, $^3J_{2'(6')-3'(5')} = 8.2$, Н-2'(6')), 7.44 (т, $^3J_{4'-3'(5')} = 8.2$, Н-4'), 7.49 (т, $^3J_{3'(5')-2'(6')} = 8.2$, $^3J_{3'(5')-4'} = 8.2$, Н-3'(5')).

9-Аллил-2-изопропил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпииминометано)изоиндол-1,3,8-трион (11):

Получили из 0.5 г (3.7 ммоль) *N*-аллилпиридина **2** и 0.77 г (5.6 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида **5** по методике для соединения **8**. Получили 0.88 г продукта **11** с выходом 70%.

Т. пл. = 120 °С (хлороформ). ^{13}C ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 18.5 (C2'), 18.6 (C3'), 40.0 (C7a), 42.9 (C1'), 45.3 (C7), 45.9 (C3a), 46.2 (C1''), 53.7 (C4), 117.9 (C3'), 130.6 (C6), 132.4 (C5), 132.8 (C2''), 170.6 (C8), 175.4 (C3), 176.1 (C1). ^{15}N ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д.: 124.16 (N9), 193.45 (N2). ^1H ЯМР (DMCO-d_6), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.19 (д, 3Н, $^3J_{2'-1'} = 6.9$, Н-2'), 1.20 (д, 3Н, $^3J_{3'-1'} = 6.9$, Н-3'), 3.25 (дд, 1Н, $^3J_{7a-3a} = 8.0$, $^3J_{7a-7} = 3.5$, Н-7а), 3.50 (дд, 1Н, $^3J_{3a-7a} = 8.0$, $^3J_{3a-4} = 4.2$, Н-3а), 3.66 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.8$, $^3J_{7-7a} = 3.5$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 3.81 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''A-2''} = 5.8$, $^4J_{1''A-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''A-3''\text{цис}} = 1.5$, Н_A-1''), 3.95 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''B-2''} = 5.8$, $^4J_{1''B-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''B-3''\text{цис}} = 1.5$, Н_B-1''), 4.09 (септ, 1Н, $^3J_{1'-2'} = 6.9$, $^3J_{1'-3'} = 6.9$, Н-1'), 4.56 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3a} = 4.2$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 5.17 (дкв, $^3J_{3''\text{транс-2''}} = 17.7$, $^4J_{3''\text{транс-1''A}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{транс-1''B}} = 1.5$, Н_{транс-3''}), 5.17 (дкв, $^3J_{3''\text{цис-2''}} = 10.1$, $^4J_{3''\text{цис-1''A}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{цис-1''B}} = 1.5$, Н_{цис-3''}), 5.69 (ддт, $^3J_{2''-3''\text{транс}} = 17.7$,

$^3J_{2''-3''\text{цис}} = 10.1$, $^3J_{2''-1''\text{А}} = 5.8$, $^3J_{2''-1''\text{В}} = 5.8$, Н-2"), 6.39 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.8$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 6.49 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5).

9-Аллил-2-бензил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (12):

Получили из 0.5 г (3.7 ммоль) *N*-аллилпиридоны **2** и 1 г (5.6 ммоль) *N*-бензилмалеинимида **6** по методике для соединения **8**. Получили 1 г продукта **12** с выходом 88%.

Т. пл. = 129–130 °С (хлороформ). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 40.9 (C7а), 42.6 (C1'), 45.8 (C7), 46.8 (C3а), 47.2 (C1''), 53.7 (C4), 119.3 (C3''), 128.1 (C5'), 128.6 (C3'(7'')), 128.8 (C4'(6'')), 131.5 (C6), 131.8 (C5), 132.0 (C2''), 135.2 (C2'), 170.8 (C8), 174.6 (C3), 175.2 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 123.42 (N9), 187.97 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.27 (дд, 1Н, $^3J_{7\text{а}-3\text{а}} = 8.0$, $^3J_{7\text{а}-7} = 3.4$, Н-7а), 3.40 (дд, 1Н, $^3J_{3\text{а}-7\text{а}} = 8.0$, $^3J_{3\text{а}-4} = 4.1$, Н-3а), 3.78 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''\text{А}-2''} = 5.8$, $^4J_{1''\text{А}-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''\text{А}-3''\text{цис}} = 1.5$, Н-1''), 3.97 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7\text{а}} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.06 (ддт, $^2J = 15.5$, $^3J_{1''\text{В}-2''} = 5.8$, $^4J_{1''\text{В}-3''\text{транс}} = 1.5$, $^4J_{1''\text{В}-3''\text{цис}} = 1.5$, Н-1''), 4.54 (с, 2Н, Н-1'); 4.57 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3\text{а}} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 5.21 (дкв, $^3J_{3''\text{транс}-2''} = 16.7$, $^4J_{3''\text{транс}-1''\text{А}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{транс}-1''\text{В}} = 1.5$, Н-транс-3''); 5.23 (дкв, $^3J_{3''\text{цис}-2''} = 10.5$, $^4J_{3''\text{цис}-1''\text{А}} = 1.5$, $^4J_{3''\text{цис}-1''\text{В}} = 1.5$, Н-цис-3''), 5.65 (ддт, $^3J_{2''-3''\text{транс}} = 16.7$, $^3J_{2''-3''\text{цис}} = 10.5$, $^3J_{2''-1''\text{А}} = 5.8$, $^3J_{2''-1''\text{В}} = 5.8$, Н-2''), 6.20 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 6.25 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5); 7.28–7.29 (м, 5Н, Н-Аг).

9-Бензил-2-фенил-3а,4,7,7а-терагидро-1Н-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (13):

Получили из 0.5 г (2.7 ммоль) *N*-бензилпиридоны **3** и 0.7 г (4.1 ммоль) *N*-фенилмалеинимида **4** по методике для соединения **8**. Получили 0.92 г продукта **13** с выходом 95%.

Аморфное вещество. ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 41.1 (C7а), 46.1 (C7), 46.8 (C3а), 48.2 (C1''), 54.1 (C4), 26.2 (C2'(6'')), 128.1 (C4'), 128.2 (C3'(7'')), 128.9 (C4'(6'')), 129.0 (C5''), 129.2 (C3'(5'')), 131.3 (C1'), 131.3 (C6), 132.3 (C5), 135.9 (C2''), 170.7 (C8), 173.9 (C3), 174.5 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 127.34 (N9), 193.59 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.39 (дд, 1Н, $^3J_{3\text{а}-7\text{а}} = 8.0$, $^3J_{3\text{а}-4} = 4.1$, Н-3а), 3.44 (дд, 1Н, $^3J_{7\text{а}-3\text{а}} = 8.0$, $^3J_{7\text{а}-7} = 3.4$, Н-7а), 4.14 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7\text{а}} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.44 (д, 1Н, $^2J = 14.8$, Н-1''), 4.62 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3\text{а}} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 4.64 (д, 1Н, $^2J = 14.8$, Н-1'), 6.44 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5), 6.49 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 7.10 (д, 2Н, $^3J_{2(6')-3(5')} = 7.7$, Н-2'(6'')), 7.21 (д, 2Н, $^3J_{3'(7'')-4'(6'')} = 7.6$, Н-3'(7'')), 7.31 (т, 1Н, $^3J_{4'-3(5')} = 7.7$, Н-4'), 7.33 (т, 2Н, $^3J_{4''(6'')-3''(7'')} = 7.6$, $^3J_{4''(6'')-5''} = 7.6$, Н-4''(6'')), 7.37 (т, 1Н, $^3J_{5''(6'')-4''} = 7.6$, Н-5''), 7.42 (т, 2Н, $^3J_{3(5')-2(6')} = 7.7$, $^3J_{3(5')-4'} = 7.7$, Н-3'(5'')).

9-Бензил-2-изопропил-3а,4,7,7а-терагидро-1Н-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (14):

Получили из 0.5 г (2.7 ммоль) *N*-бензилпиридоны **3** и 0.56 г (4.1 ммоль) *N*-изопропилмалеинимида **5** по методике для соединения **8**. Получили 0.7 г продукта **14** с выходом 80%.

Т. пл. = 200 °С (хлороформ). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 18.9 (C2'), 18.9 (C3'), 40.6 (C7а), 44.0 (C1'), 45.9 (C7), 46.4 (C3а), 48.3 (C1''), 54.0 (C4), 128.0 (C5''), 128.2 (C3'(7'')), 128.9 (C4'(6'')), 131.0 (C6), 132.0 (C5), 135.9 (C2''), 170.9 (C8), 175.0 (C3), 175.5 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 127.52 (N9), 195.18 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.25 (д, 3Н, $^3J = 7.0$, Н-2'), 1.25 (д, 3Н, $^3J = 7.0$, Н-3'), 3.13 (дд, 1Н, $^3J_{3\text{а}-7\text{а}} = 8.0$, $^3J_{3\text{а}-4} = 4.2$, Н-3а), 3.20 (дд, 1Н, $^3J_{7\text{а}-3\text{а}} = 8.0$, $^3J_{7\text{а}-7} = 3.4$, Н-7а), 4.03 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7\text{а}} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.20 (м, 1Н, $^3J = 7.0$, Н-1'), 4.41 (д, 1Н, $^2J = 14.9$, Н-1''), 4.50 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3\text{а}} = 4.2$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 4.60 (д, 1Н, $^2J = 14.9$, Н-1'), 6.30 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5), 6.36 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 7.19 (д, 2Н, $^3J_{3'(7'')-4''(6'')} = 8.2$, Н-3'(7'')), 7.31 (т, 1Н, $^3J_{5''-4''(6'')} = 8.2$, Н-5''), 7.33 (т, 2Н, $^3J_{4''(6'')-3''(7'')} = 8.2$, $^3J_{4''(6'')-5''} = 8.2$, Н-4''(6'')).

2,9-Дибензил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (15):

Получили из 0.5 г (2.7 ммоль) *N*-бензилпиридоны **3** и 0.76 г (4.1 ммоль) *N*-бензилмалеинимида **6** по методике для соединения **8**. Получили 0.96 г продукта **15** с выходом 95%.

Аморфное вещество. ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 41.0 (C7а), 42.6 (C1'), 45.9 (C7), 46.71 (C3а), 48.3 (C1''), 53.9 (C4), 128.1 (C5''), 128.1 (C3'(7'')), 128.4 (C5'), 128.5 (C4'(6'')), 128.8 (C3'(7'')), 128.9 (C4'(6'')), 131.0 (C6), 132.0 (C5), 135.2 (C2''), 135.9 (C2'), 170.8 (C8), 174.5 (C3), 175.1 (C1). ^{15}N ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 128.02 (N9), 188.86 (N2). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.20 (дд, 1Н, $^3J_{3\text{а}-7\text{а}} = 8.0$, $^3J_{3\text{а}-4} = 4.1$, Н-3а), 3.26 (дд, 1Н, $^3J_{7\text{а}-3\text{а}} = 8.0$, $^3J_{7\text{а}-7} = 3.4$, Н-7а), 4.01 (ддд, 1Н, $^3J_{7-6} = 5.7$, $^3J_{7-7\text{а}} = 3.4$, $^4J_{7-5} = 1.8$, Н-7), 4.37 (д, 1Н, $^2J = 14.8$, Н-1''), 4.49 (ддд, 1Н, $^3J_{4-5} = 5.4$, $^3J_{4-3\text{а}} = 4.1$, $^4J_{4-6} = 1.8$, Н-4), 4.49 (с, 2Н, Н-1'), 4.59 (д, 1Н, $^2J = 14.8$, Н-1'), 6.11 (ддд, 1Н, $^3J_{5-6} = 7.6$, $^3J_{5-4} = 5.4$, $^4J_{5-7} = 1.8$, Н-5), 6.16 (ддд, 1Н, $^3J_{6-5} = 7.6$, $^3J_{6-7} = 5.7$, $^4J_{6-4} = 1.8$, Н-6), 7.16 (д, 2Н, $^3J_{3'(7'')-4''(6'')} = 8.2$, Н-3'(7'')), 7.29 (м, 5Н, Н-Ph'), 7.32 (т, 2Н, $^3J_{4''(6'')-3''(7'')} = 8.2$, $^3J_{4''(6'')-5''} = 8.2$, Н-4''(6'')), 7.37 (т, 1Н, $^3J_{5''-4''(6'')} = 8.2$, Н-5'').

Метод расчета. Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программного комплекса GAUSSIAN 09 [7]. Процедуру оптимизации молекулярной структуры реагентов, продуктов и переходных состояний реакции Дильса–Альдера проводили, используя наиболее популярный DFT-метод расчета B3LYP [8] с базисным набором 6-311+G(d,p) [9–10]. Ранее было показано [11], что использование данного метода расчета для оценки активационных и термодинамических параметров реакции Дильса–Альдера позволяет получить результаты, хорошо согласующиеся с экспериментальными данными.

Все расчеты проводили с учетом условий эксперимента – растворитель толуол (модель поляризованного континуума [12]), температура 383 К. Согласно [13] при теоретическом исследовании механизмов органических реакций, возможно, учитывать взаимодействия соединений со средой методом неспецифической сольватации.

Изучение цитотоксичности и противовирусной активности. В исследовании противовирусных свойств использовали штамм вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), полученный из Центра по контролю за заболеваемостью (CDC, Atlanta, USA). В качестве препарата сравнения использовали римантадин. Клетки MDCK (Madin-Darby canine kidney cell) сеяли на 96-луночные микропланшеты (Orange scientific № 5530100) по 0.2 мл в лунку и культивировали при 36 °C при 5% CO₂ до образования монослоя. Вирус гриппа культивировали в 10–11-дневных развивающихся куриных эмбрионах, вводя в аллантоисную полость 1–10 ИД₅₀/0.2 мл вирусосодержащей жидкости, культивацию проводили 48 ч при +36 °C.

Для определения цитотоксичности соединений готовили серию двукратных разведений каждого из препаратов от 300 до 4 мкг/мл на среде MEM (Биолот, Санкт-Петербург). Клетки инкубировали в присутствии растворенных препаратов в течение 48 ч при 36 °C и 5% CO₂, после чего степень деструкции клеточного монослоя оценивали при помощи микротетразолиевого теста (MTT). С этой целью отмытые от среды клетки инкубировали 1 ч с раствором MTT (Calbiochem №475989, 0.5 мкг/мл) в физиологическом растворе. Лунки промывали и заливали 0.1 мл DMSO, после чего оптическую плотность клеток измеряли на микропланшетном ридере Victor² 1420 (Perkin Elmer, Финляндия) при длине волны 535 нм. На основании полученных данных рассчитывали концентрацию

препарата в лунке, при которой происходит 50% деструкция клеточного монослоя (CC₅₀).

В культуру клеток MDCK добавляли препараты, растворенные в среде MEM (РАА, Австрия) и выдерживали планшеты 1 ч при 36 °C и 5% CO₂. Клеточную культуру заражали 10-кратными разведениями вируса от 10⁻¹ до 10⁻⁶. Планшеты с вирусом и препаратами инкубировали в CO₂ инкубаторе 48 ч при 36 °C и 5% CO₂. По истечении срока инкубации культуральную жидкость переносили в соответствующие лунки планшетов с круглым дном и вносили равное количество 1% суспензии куриных эритроцитов. Реакцию гемагглютинации учитывали через 40 мин при комнатной температуре. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму максимального разведения вируса, способного вызвать полную агглютинацию эритроцитов. На основании полученных результатов рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) для каждого препарата, снижающую вирусную продукцию вдвое, и индекс селективности (отношение CC₅₀ к IC₅₀). Более подробно методики поведения эксперимента описаны в [7].

Результаты и их обсуждение

Реакцию Дильса–Альдера диенов **1–3** с диенофилами **4–6** (мольное соотношение 1:1.5) проводили в термическом варианте – кипячением в толуоле при 110 °C (схема 1). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂. Строение полученных соединений устанавливали на основании данных ЯМР спектроскопии. Выходы аддуктов **7–15** приведены в табл. 1.

Схема 1

Таблица 1

Выходы аддуктов Дильса–Альдера **7–15** (толуол 110 °C)

1	F	2	F	Выход, % ^a	1	F	2	F	Выход, % ^a	1	F	2	F	Выход, % ^a	
e	N	h	F	83	0	h	h	F	80	3	n	E	h	F	95
e	N	-Pr	i	90	1	h	-Pr	i	72	4	n	E	-Pr	i	80
e	N	n	F	85	2	h	n	F	88	5	n	E	n	F	95

^a После колоночной хроматографии на SiO₂.

Рис. 1. Значимые NOE и HMBC взаимодействия для *эндо*-аддуктов **7–15**.

Согласно литературным данным [4+2]-циклоприсоединение имидов малеиновой кислоты к 2-пиридоном является *эндо*-селективным процессом [15]. Однако в нашем случае взаимодействие диенов **1–3** с малеинимидами **4–6** в термических условиях протекало стереоспецифично: ни в одном из проведенных экспериментов образование соответствующих *экзо*-аддуктов не зафиксировано. *Эндо*-стереохимия соединений **7–15** установлена на основании данных двумерной спектроскопии ЯМР; типичный характер NOE и HMBC взаимодействий представлен на рис. 1.

С целью оценки возможности получения *экзо*-изомеров аддуктов **7–15** определены термодинамические и активационные параметры прямой реакции Дильса–Альдера 2-пиридонов **1–3** и малеинимидов **4–6** и ретро-реакции аддуктов **7–15** с учетом

условий эксперимента. Результаты выполненных расчетов представлены в табл. 2. Согласно полученным результатам, наблюдаемое стереоспецифичное образование *эндо*-аддуктов **7–15** обусловлено более низкой энтальпией активации прямой реакции между 2-пиридоном **1–3** и соответствующими малеинимидами **4–6**. Действительно, значения активационных параметров прямой реакции образования *эндо*-аддуктов находятся в интервале 115.2–118.1 кДж/моль, тогда как для прямой реакции образования *экзо*-аддуктов этот интервал составляет 125.2–124.2 кДж/моль. Кроме того, значения энтальпии активации ретро-реакции Дильса–Альдера для *экзо*-аддуктов заметно выше (от 130.2 до 143.2 кДж/моль) соответствующих значений *эндо*-аддуктов (126.4 – 129.6 кДж/моль).

Таблица 2

Значения B3LYP/6-311+G(d,p) энтальпии реакций $\Delta_r H^\circ$ и энтальпии активации прямой ($\Delta H^\ddagger_{\text{пр}}$) и обратной ($\Delta H^\ddagger_{\text{обр}}$) реакций получения продуктов (**7–15**), кДж/моль

№		$\Delta_r H^\circ$	$\Delta H^\ddagger_{\text{пр}}$	$\Delta H^\ddagger_{\text{обр}}$
7	<i>эндо</i>	–8.3	118.1	126.4
	<i>экзо</i>	–6.9	128.3	135.3
8	<i>эндо</i>	–10.3	119.2	129.6
	<i>экзо</i>	–8.2	134.2	142.4
9	<i>эндо</i>	–12.6	117.6	130.2
	<i>экзо</i>	–8.7	130.2	138.9
10	<i>эндо</i>	–11.5	116.6	128.0
	<i>экзо</i>	–10.7	125.9	136.6
11	<i>эндо</i>	–13.7	116.8	130.5
	<i>экзо</i>	–11.6	127.6	139.2
12	<i>эндо</i>	–16.0	115.7	131.7
	<i>экзо</i>	–12.6	127.8	140.4
13	<i>эндо</i>	–12.4	115.7	128.1
	<i>экзо</i>	–11.1	125.2	136.3
14	<i>эндо</i>	–14.4	116.6	131.0
	<i>экзо</i>	–12.3	130.9	143.2
15	<i>эндо</i>	–16.5	115.2	131.7
	<i>экзо</i>	–14.5	127.1	141.6

Таблица 3

Цитотоксические и противовирусные свойства соединений **9**, **12**, **15**
(штамм вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34)

№	CC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^b	SI ^a
9	>300	19.6	15
12	>300	15.4	19
15	>300	9.1	33
Римантадин	240	58	6

^a МТТ-тест, клетки MDCK (ATCC # CCL-34).

^b В отношении штамма вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1).

^a Рассчитывали как отношение CC₅₀/IC₅₀.

Высокие активационные барьеры ретро-реакции Дильса–Альдера в совокупности с положительными значениями энтальпии обратной реакции свидетельствует о том, что протекание такого процесса маловероятно в данных условиях эксперимента. Ранее [16] было показано, что проведение реакции в условиях статического высокого давления (СВД) приводит к блокированию именно ретро-реакции Дильса–Альдера. Исходя из этого, можно сделать вывод, что проведение [4+2]-циклоприсоединения *N*-замещенных иминов малеиновой кислоты **4–6** к 2-пиридонам **1–3** в условиях СВД вероятнее всего, не повлияет на стереохимический результат процесса.

Синтезированные соединения были переданы в НИИ гриппа Министерства здравоохранения РФ для определения их способности ингибировать репродукцию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). В опытах *in vitro* была изучена цитотоксичность и противовирусная активность полученных *эндо* аддуктов **7–15**, рассчитаны значения 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀), 50% вирусингибирующей концентрации (IC₅₀) и индекса селективности (SI) – отношения CC₅₀ к IC₅₀.

В результате проведенного скрининга установлено, что соединения **7–15** не проявляют цитотоксических свойств, о чем свидетельствуют значения их CC₅₀ (для всех соединений более 300 мкг/мл). Три соединения **9**, **12** и **15**, эффективно ингибируют репродукцию штамма вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), их величины IC₅₀ составляют 19.6, 15.4 и 9.1 мкг/мл соответственно (табл. 3). Индексы селективности для **9**, **12**, **15**, рассчитанные как отношение CC₅₀/IC₅₀, соответственно равны 15, 19 и 33, что превосходит индекс селективности препарата сравнения римантадин (SI = 6). Это позволяет предположить, что производные **9**, **12**, **15** имеют иную мишень и иной механизм противовирусного действия, отличные от препарата сравнения.

Таким образом, установлено, что среди синтезированных соединений **7–15** три аддукта – **9**, **12** и **15**, содержащие бензильный фрагмент в качестве заместителя R² (схема 1), обладают выраженными противовирусными свойствами. Выявленная закономерность между структурой и активностью **9**, **12** и **15** может служить основанием для дальнейшей оптимизации их противовирусных свойств посредством направленных химических трансформаций.

Выводы

С выходами 72–95% синтезированы аддукты Дильса–Альдера *N*-замещенных 2-пиридонов и *N*-замещенных иминов малеиновой кислоты.

На основании данных спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов подтверждена *эндо*-специфичность процесса [4+2]-циклоприсоединения данных реагентов.

Проведена оценка способности синтезированных соединений ингибировать репродукцию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), выявлены лидирующие соединения, несущие бензильный заместитель у атома азота сукцинимидного фрагмента, с индексами селективности более 10 (SI > 10).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-34-00879-мол_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furuse Y., Suzuki A., Oshitani H. Large-scale sequence analysis of M gene of influenza A viruses from different species: mechanisms for emergence and spread of amantadine resistance // *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. P. 4457–4463.
2. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors // *Antiviral Res.* 2013. Vol. 98. P. 174–185.
3. Mortada M., Neuenschwander P., Tekko. S. S. Influenza and oseltamivir phosphate (Tamiflu) in infants: what you need to know // *Pediatr Nurs.* 2014. Vol. 40. №1. P. 16–20.
4. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Shiro A. A., Yunusov M. S. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (-)-cytosine derivatives // *Chemistry of Natural Compounds.* 2013. V. 48. №6. P. 1042–1046.
5. Heravi M. M., Hamidi H. J. Recent advances in synthesis of 2-pyridones: a key heterocycle is revisited // *Iran Chem. Soc.* 2013. Vol. 10. P. 265–273.
6. Шушерина Н. П., Пилипенко В. С., Киреева О. К., Геллер Б. И., Степанец А. У. 1-Алкил-3-метил-2-пиридоны и их тиоаналоги в реакции Дильса–Альдера с *N*-фенил-малеинимидом // *Журнал органической химии.* 1980. Т. 16. №11. С. 2390–2395.
7. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J., J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C.,

- Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. Gaussian 09, Revision D.1 // Book Gaussian 09, Revision D.1 / Editor. – Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009A.
8. Becke D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648–5652.
 9. McLean A. D., Chandler G. S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11-18 // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 5639–5648.
 10. Raghavachari K., Trucks G. W. Highly correlated systems: Excitation energies of first row transition metals Sc-Cu. // J. Chem. Phys. 1989. Vol. 91. P. 1062–1065.
 11. Borisevich S. S., Tsypysheva I. P., Kovalskaya A. V., Khursan S. L. Thermodynamically controlled Diels-Alder reaction of 12-N-methylcytosine: A DFT study // J. Theor. Comput. Chem. 2014. Vol. 13. №6. P. 1450048 (1–13).
 12. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999–3093.
 13. Ильина М. Г., Хамитов Э. М., Мустафин А. Г. Проблема учета сольватации при теоретической оценки газофазной кислотности урацила и его производных // Вестник БашГУ. 2017. Т. 22. №3. С. 644–648.
 14. Zarubaev V. V., Golod E. L., Anfimov P. M., Shtro A. A., Saraev V. V., Gavrilov A. S., Logvinov A. V., Kiselev O. I. Synthesis and anti-viral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 8. P. 839–848.
 15. Afarinkia K., Vinader V., Nelson T. D., Posner G. H. Diels-Alder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. №42. P. 9111–9171.
 16. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Lobov A. N., Kovalskaya A. V., Shamukaev V. V., Safiullin R. L., Khursan S. L. The Inversion of Diastereoselectivity under High Pressure Conditions: Diels-Alder Reaction of 12-N-substituted Derivatives of (–)-Cytosine with N-Phenylmaleimide // Tetrahedron: Asymmetry. 2015. Vol. 26. P. 732–737.

Поступила в редакцию 25.12.2017 г.

SYNTHESIS AND ANTIFLU ACTIVITY OF DIELS-ALDER ADDUCTS OF N-SUBSTITUTED 2-PYRIDONES WITH N-SUBSTITUTED MALEIMIDES

© E. I. Farafontova-Antipina¹, A. V. Koval'skaya², P. R. Petrova^{2,3},
R. R. Sayfutdiyarova³, D. O. Tsypyshev^{1,3}, V. A. Fedorova⁴,
A. N. Lobov², S. S. Borisevich^{2*}

¹*Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Science Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Ufa Institute of Chemistry of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

³*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

⁴*Research Institute of Influenza
15/17 Professor Popov Street, 197376 Saint Petersburg, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 55 60.

*Email: monrel@mail.ru

The adducts of N-substituted 2-pyridones and N-substituted maleimides were synthesized under thermal conditions of Diels-Alder reaction with yields ranging from 72 to 95%. The thermodynamical and activation parameters of direct Diels-Alder reaction of both N-substituted 2-pyridones and N-substituted maleimides to retro reaction of [4+2]-cycloaddition was determined. Calculated results allow explaining of endo specificity of the process, observed in the experiment. Ability of synthesized compounds to inhibit the reproduction of influenza virus was evaluated. Three compounds obtained from N-methyl-, N-allyl-, N-benzylpyridone-2 and N-benzylmaleimide with the indexes of selectivity more than 10 (SI > 10) were identified on the base of screening results. Three derivatives obtained from N-methyl-, N-allyl-, N-benzylpyridone-2 and N-benzylmaleimide were identified as the leading compounds with the selectivity indexes more than 10 (SI > 10). This fact may become the basis for further optimization of their anti-influenza properties by targeted chemical transformations.

Keywords: Diels-Alder reaction, 2-pyridones, quantum-chemical calculations, virus of influenza A, antiviral activity.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Furuse Y., Suzuki A., Oshitani H. Large-scale sequence analysis of M gene of influenza A viruses from different species: mechanisms for emergence and spread of amantadine resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. Pp. 4457–4463.
2. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res.* 2013. Vol. 98. Pp. 174–185.
3. Mortada M., Neuenschwander P., Tekko. S. S. Influenza and oseltamivir phosphate (Tamiflu) in infants: what you need to know. *Pediatr Nurs.* 2014. Vol. 40. No. 1. Pp. 16–20.
4. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Petrenko I. A., Nikolaeva E. A., Shtro A. A., Yunusov M. S. Search for compounds with antiviral activity among synthetic (-)-cytosine derivatives. *Chemistry of Natural Compounds.* 2013. Vol. 48. No. 6. Pp. 1042–1046.
5. Heravi M. M., Hamidi H. J. Recent advances in synthesis of 2-pyridones: a key heterocycle is revisited. *Iran Chem. Soc.* 2013. Vol. 10. Pp. 265–273.
6. Shusherina N. P., Pilipenko V. S., Kireeva O. K., Geller B. I., Stepanants A. U. 1-Alkil-3-metil-2-piridony i ikh tioanalogi v reaktsii Disl'ma-Al'dera s N-fenilmaleinimidom. *Zhurnal organicheskoi khimii.* 1980. Vol. 16. No. 11. Pp. 2390–2395.
7. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. *Gaussian 09, Revision D.1.* Book Gaussian 09, Revision D.1 / Editor. – Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009A.

8. Becke D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. Pp. 5648–5652.
9. McLean A. D., Chandler G. S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, $Z=11-18$. *J. Chem. Phys.* 1980. Vol. 72. Pp. 5639–5648.
10. Raghavachari K., Trucks G. W. Highly correlated systems: Excitation energies of first row transition metals Sc-Cu. *J. Chem. Phys.* 1989. Vol. 91. Pp. 1062–1065.
11. Borisevich S. S., Tsypysheva I. P., Kovalskaya A. V., Khursan S. L. Thermodynamically controlled Diels-Alder reaction of 12-N-methylcytosine: A DFT study. *J. Theor. Comput. Chem.* 2014. Vol. 13. No. 6. Pp. 1450048 (1–13).
12. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. Pp. 2999–3093.
13. Il'ina M. G., Khamitov E. M., Mustafin A. G. Problema ucheta sol'vatatsii pri teoreticheskoi otsenke gazofaznoi kislotnosti uratsila i ego proizvodnykh. *Vestnik BashGU*. 2017. Vol. 22. No. 3. Pp. 644–648.
14. Zarubaev V. V., Golod E. L., Anfimov P. M., Shtro A. A., Saraev V. V., Gavrilov A. S., Logvinov A. V., Kiselev O. I. Synthesis and antiviral activity of azolo-adamantanes against influenza A virus. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 8. Pp. 839–848.
15. Afarinkia K., Vinader V., Nelson T. D., Posner G. H. Diels-Alder Cycloadditions of 2-Pyrones and 2-Pyridones. *Tetrahedron*. 1992. Vol. 48. No. 42. Pp. 9111–9171.
16. Tsypysheva I. P., Borisevich S. S., Lobov A. N., Koval-skaya A. V., Shamukaev V. V., Safiullin R. L., Khursan S. L. The Inversion of Diastereoselectivity under High Pressure Conditions: Diels-Alder Reaction of 12-N-substituted Derivatives of (-)-Cytosine with N-Phenylmaleimide. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2015. Vol. 26. Pp. 732–737.

Received 25.12.2017.