

В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, Э. Б. Русанов,
М. О. Лозинский

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 1-R-3-БЕНЗОИЛ-6-ОКСО-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-
1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ТИОНОВ**

Циклоацилирование N-R-3-оксо-3-фенилпропантиоамидов диэтилэтоксиметиленмалонатом осуществляется избирательно и приводит к образованию 1-R-3-бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионов, которые являются удобными исходными для синтеза би- и трициклических гетеросистем, в том числе неизвестных ранее 9-R-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-онов.

Ключевые слова: 1-R-3-бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы, диэтилэтоксиметиленмалонат, 2-имино-8-метил-4-фенил-6-этоксикарбонил-1,2,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он, 7-метил-3-фенил-5-этоксикарбонил-6,7-дигидроизоксазол[3,4-*b*]пиридин-6-он, N-R-3-оксо-3-фенилпропантиоамиды, 9-R-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-оны, PCA, циклоацилирование.

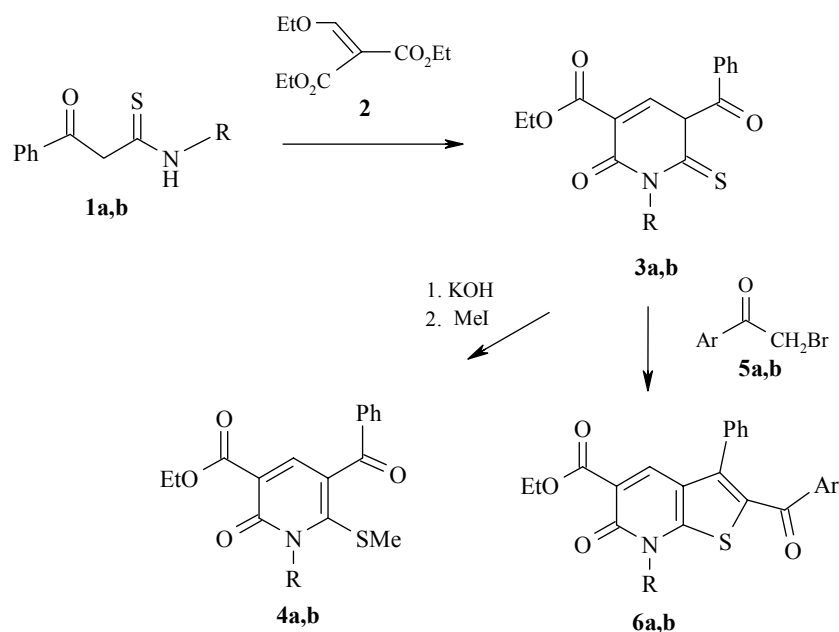
Циклоацилирование тиамидов производными непредельных карбоновых кислот является удобным и доступным методом синтеза серусодержащих азолов и азинов [1–5].

Один из таких реагентов – диэтилэтоксиметиленмалонат, этоксильная группа которого обладает хорошими нуклеофугными свойствами. Тем не менее известны всего 2 работы, в которых рассмотрены циклоконденсации этого соединения с тиамидами [6, 7]. Вероятно, незначительный интерес исследователей к данному кругу реакций объясняется тем, что такие взаимодействия осуществляются в жестких условиях [7] с образованием двух [7] или трех продуктов [6].

Целью данной работы являлось нахождение условий для циклоацилирования N-R-3-оксо-3-фенилпропантиоамидов **1a,b** диэтилэтоксиметиленмалонатом **2** и раскрытие синтетических возможностей полученных продуктов.

Установлено, что N-R-3-оксо-3-фенилпропантиоамиды **1a,b** конденсируются с диэтилэтоксиметиленмалонатом **2** в присутствии этилата натрия. Реакция осуществляется селективно, и ее продуктами являются 1-R-3-бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы **3a,b**.

По всей видимости, высокая избирательность процесса объясняется большей СН-кислотностью тиамидов **1a,b** [8] по сравнению с таковой у N-арил-2-тиокарбамоилацетамидов. Последние реагируют с диэтилэтоксиметиленмалонатом неселективно с образованием трех продуктов [6].

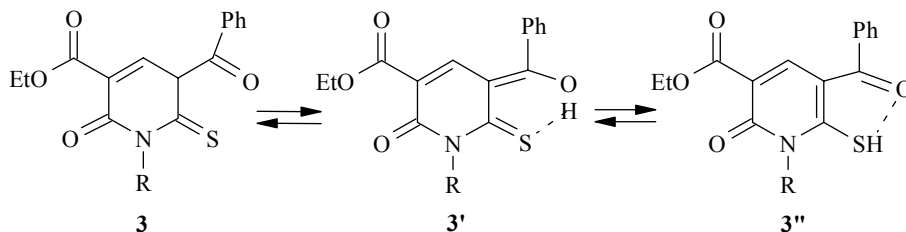


1, 3, 4, 6 a R = Me, b R = Et; 5, 6 a Ar = Ph, b Ar = 4-ClC₆H₄

Выходы синтезированных соединений, температуры плавления и данные элементного анализа приведены в табл. 1, ЯМР ¹H и ИК спектры – в табл. 2, спектры ЯМР ¹³C – в табл. 3. Строение продуктов **3a,b** доказано превращениями их в S-метильные производные **4a,b** и в 2-ароил-3-фенил-5-этоксикарбонил-7-R-6,7-дигидротииено[2,3-*b*]пиридин-6-оны **6a,b** (при действии, соответственно, иодистого метила и арилбромметилкетонов **5a, b**).

Так как 1-R-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы **3a,b** по своей структуре близки к β-тиоксокетонам [9] и в результате образования внутримолекулярных водородных связей могут существовать в равновесной смеси кетонной **3**, енольной **3'** и ентиольной форм **3''**, то для выяснения строения доминирующего таутомера были также зарегистрированы спектры соединения **3b** в CCl₃ (ЯМР ¹H) и CCl₄ (ИК).

Анализ ИК спектров свидетельствует о том, что как в твердом состоянии, так и в растворе CCl₄ 1-R-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы **3a,b** находятся в виде енольной формы **3'**, стабилизированной водородной связью средней интенсивности (ν_{OH} 3300 см⁻¹), тогда как полоса поглощения меркаптогруппы (ν_{SH} 2500 см⁻¹) не наблюдается. Что касается идентификации кетонной формы по полосам поглощения карбонильных групп,



то провести ее не представляется возможным из-за наличия в соединениях **3a,b** трех карбонильных групп, из которых две не принимают участия в образовании внутримолекулярной водородной связи.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a,b**, записанных в ДМСО- d_6 , вероятно вследствие дейтерообмена, отсутствуют сигналы протонов групп как OH, так и SH, тогда как в спектре ЯМР ^1H продуктов **3a,b** в растворе CDCl_3 проявляется сигнал протона при 14.14–14.60 м. д. Поскольку $\delta_{\text{OH(хелат)}} = 12\text{--}18$, а $\delta_{\text{SH(хелат)}} = 4.5\text{--}7.5$ [10], то диапазон химических сдвигов 14.14–14.60 м. д., по всей видимости, может быть отнесен как к сигналам енольной группы OH, так и к усредненным значениям сигналов протонов енольной (OH) и ентиольной (SH) форм с преобладанием енольной формы **3'**.

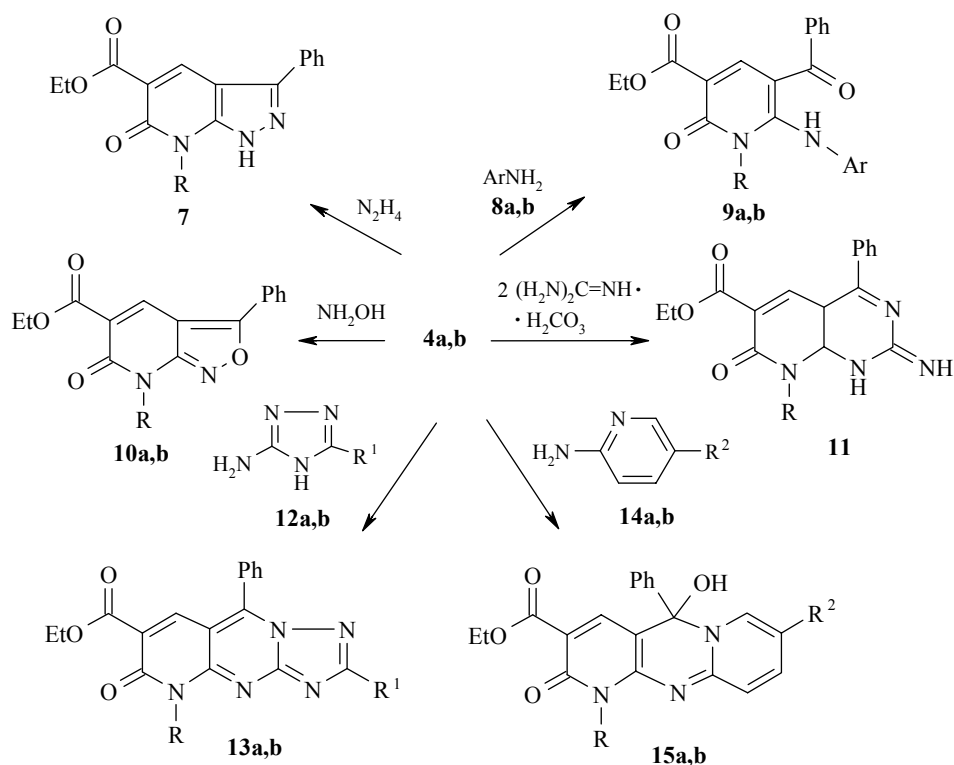
1-R-3-Бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы **3a,b** и 1-R-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны **4a,b** являются полифункциональными соединениями, что делает их ценными исходными для дальнейших превращений. Мы выяснили, что 1,2-дигидропиридин-2-оны **4a,b**, в отличие от 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионов **3a,b**, легко вступают в [3+2]- и [3+3]-циклоконденсации с азотсодержащими 1,2- и 1,3-динуклеофилами, продуктами которых являются би- и трициклические гетероциклы. Следует отметить, что эти реакции протекают избирательно, с участием метилтио- и фенилкарбонильной групп 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b**, и сопровождаются выделением метилмеркаптана и воды. Выходы продуктов при этом – препаративные (60–87%).

В качестве 1,2-динуклеофилов нами использовались гидразин и гидросиламин. С гидразином 1,2-дигидропиридин-2-он **4a** реагирует быстро и однозначно, образуя при этом 7-метил-3-фенил-5-этоксикарбонил-6,7-дигидро-1H-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-6-он **7**. Его структура доказана ЯМР ^1H и ИК спектрами, а состав – данными элементного анализа.

При взаимодействии 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b** с гидросиламином возможно получение двух продуктов – 6,7-дигидроизоксазоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов и 6,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-онов. Для того чтобы выяснить, какой из реакционных центров 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b** – метилтио- или фенилкарбонильная группа – подвергается нуклеофильной атаке в первую очередь, нами изучалась реакция исходного соединения **4a** с ароматическими аминами. В качестве последних были взяты анилин и *n*-анизидин, так как значения их pK_a (4.58 и 5.29 соответственно) близки к pK_a гидросиламина (5.97) [11]. Как и следовало ожидать, метилмеркаптан элиминируется легче, чем вода, что приводит к получению 6-ариламино-5-бензоил-1-метил-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов **9a,b**.

Так как взаимодействие 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b** с гидросиламином осуществляется избирательно, то на основании результатов приведенных выше реакций можно констатировать, что продуктами этого процесса являются 7-R-3-фенил-5-этоксикарбонил-6,7-дигидроизоксазоло[3,4-*b*]пиридин-6-оны **10a,b**.

Нами исследовались также циклоконденсации 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b** с такими азотсодержащими 1,3-динуклеофилами, как карбонат гуанидина, 5-R¹-3-амино-1,2,4-триазолы **12a,b** и 5-R²-2-аминопиридины **14a,b**.

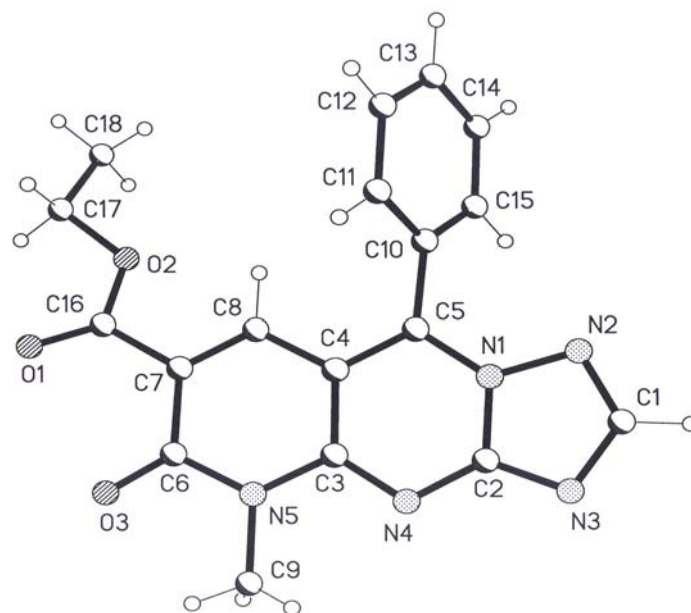


8, 9 a Ar = Ph, b Ar = 4-MeOC₆H₄; 7, 9a,b, 10a, 11, 13a,b, 15a R = Me;
 10b, 15 b R = Et; 12, 13 a R¹ = H, b R¹ = SMe; 14, 15 a R² = H, b R² = Me

Следует отметить, что низкоосновные 1,3-динуклеофилы (2-аминопиримидин, 5-аминотетразол) не реагируют с 1,2-дигидропиридин-2-онами **4a,b**.

В реакции 1,2-дигидропиридин-2-она **4a** с гуанидином образуется только 2-имино-8-метил-4-фенил-6-этоксикарбонил-1,2,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он **11** (выход 70%), тогда как при взаимодействии **4a,b** с 5- R^2 -2-аминопиридинами **14a,b** (5- R^1 -3-амино-1,2,4-триазолами **12a,b**) возможно получение двух (четырех) изомерных гетероциклов. Однако эти реакции протекают избирательно. Строение продуктов конденсации соединения **4a** с 5- R^1 -3-амино-1,2,4-триазолами **12a,b** невозможно определить спектральными исследованиями, поэтому их структура была изучена рентгеноструктурным методом. Данные рентгеноструктурного изучения соединения **13a** однозначно свидетельствуют, что оно является 9-метил-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-оном.

Общий вид молекулы соединения **13a**, а также основные длины связей и валентные углы приведены на рисунке. Центральная трициклическая система $N_{(1-5)}C_{(1-8)}$ практически плоская (отклонения от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.07 Å); двугранные углы между гетероциклом $C_{(4)}C_{(3)}N_{(4)}C_{(2)}N_{(1)}C_{(5)}$ и системами $C_{(4)}C_{(8)}C_{(7)}C_{(6)}N_{(5)}C_{(3)}$ и $N_{(1)}C_{(2)}N_{(3)}C_{(1)}N_{(2)}$ составляют лишь 2.8 и 1.2°. Атомы $N_{(1)}$ и $N_{(5)}$ имеют плоскотригональную координацию – сумма валентных углов при этих



Общий вид молекулы 9-метил-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-она **13a**. Избранные длины связей и валентные углы: C₍₃₎–N₍₅₎ 1.381(3), C₍₃₎–C₍₄₎ 1.425(3), C₍₄₎–C₍₈₎ 1.425(3), C₍₄₎–C₍₅₎ 1.377(3), C₍₅₎–N₍₁₎ 1.357(2), N₍₁₎–C₍₂₎ 1.386(3), C₍₂₎–N₍₄₎ 1.344(3), N₍₄₎–C₍₃₎ 1.323(2), C₍₂₎–N₍₃₎ 1.329(3), N₍₃₎–C₍₁₎ 1.350(3), C₍₁₎–N₍₂₎ 1.322(3), N₍₂₎–N₍₁₎ 1.373(2) Å; N₍₅₎C₍₃₎N₍₄₎ 117.42(18), N₍₅₎C₍₃₎C₍₄₎ 118.25(17), C₍₈₎C₍₄₎C₍₃₎ 118.79(17), C₍₈₎C₍₄₎C₍₅₎ 121.75(17), C₍₄₎C₍₅₎N₍₁₎ 115.34(17), C₍₃₎N₍₄₎C₍₂₎ 115.49(17), N₍₄₎C₍₂₎N₍₁₎ 122.34(18), N₍₄₎C₍₂₎N₍₃₎ 128.4(2), N₍₁₎C₍₂₎N₍₃₎ 109.3(2), N₍₁₎N₍₂₎C₍₁₎ 100.2(2), N₍₂₎C₍₁₎N₍₃₎ 118.4(2), C₍₁₎N₍₃₎C₍₂₎ 102.0(2)°.

атомах составляет 360.0°. В силу стерических условий бензольное кольцо C₍₁₀₎–C₍₁₅₎ развернуто относительно центрального фрагмента на 61.0°. Следует отметить, что согласно Кембриджскому банку структурных данных [12], подобные трициклические системы ранее структурными методами исследованы не были.

В отличие от предыдущих реакций, циклоконденсация 1,2-дигидропиридин-2-онов **4a,b** с 5-R²-2-аминопиридинами **14a,b** не может сопровождаться выделением воды, вследствие чего ее продуктами могут быть соединения как ациклической, так и циклической структуры. Данных ЯМР ¹H и ИК спектроскопии недостаточно для однозначной идентификации продуктов этого взаимодействия, поэтому определение их строения осуществлялось с помощью спектроскопии ЯМР ¹³C.

Известно, что в спектрах ЯМР ¹³C сигнал атома углерода фенилкарбонильной группы проявляется в области 192.6–198.1 м. д. (табл. 2, соединения **4b**, **9b**, а также спектральные данные работы [13]). В спектре ЯМР ¹³C соединения **15a** в этой области сигналы отсутствуют, но наблюдается сигнал *sp*³-гибризованного углерода C–N [14] со значением химического сдвига 88.8 м. д., который можно отнести только к атому C₍₅₎ 1-R-5-гидрокси-5-фенил-3-этоксикарбонил-8-R²-1,5-дигидро-2H-дипиридо- [1,2-*a*:2,3-*d*]пиримидин-2-онов **15a,b**.

Таким образом, циклоацилирование N-R-3-оксо-3-фенилпропантио-амидов диэтилэтоксиметиленмалонатом осуществляется избирательно и является препаративным методом получения 1-R-3-бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионов, которые являются ценными исходными соединениями для синтеза би- и трициклических гетеросистем, в том числе неизвестных ранее 9-R-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-онов.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S	<u>60.72</u>	<u>4.89</u>	<u>4.20</u>	185–187	63
		60.56	4.76	4.41		
3b	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ S	<u>61.85</u>	<u>4.88</u>	<u>3.94</u>	135–137	68
		61.62	5.17	4.23		
4a	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ S	<u>61.41</u>	<u>5.28</u>	<u>4.42</u>	130–132	72
		61.62	5.17	4.23		
4b	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ S	<u>62.42</u>	<u>5.73</u>	<u>3.85</u>	98–100	76
		62.59	5.54	4.06		
6a	C ₂₄ H ₁₉ NO ₄ S	<u>68.83</u>	<u>4.32</u>	<u>3.12</u>	186–188	85
		69.05	4.59	3.36		
6b	C ₂₅ H ₂₀ ClNO ₄ S	<u>64.55</u>	<u>4.60</u>	<u>2.88</u>	170–173	81
		64.44	4.33	3.01		
7	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>64.86</u>	<u>4.82</u>	<u>13.89</u>	240–242	86
		64.64	5.09	14.13		
9a	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>70.29</u>	<u>5.18</u>	<u>7.71</u>	159–161	79
		70.20	5.36	7.44		
9b	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>68.13</u>	<u>5.21</u>	<u>7.05</u>	185–187	82
		67.97	5.46	6.89		
10a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>64.16</u>	<u>4.95</u>	<u>9.11</u>	128–130	75
		64.42	4.73	9.39		
10b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>65.19</u>	<u>4.98</u>	<u>9.25</u>	85–87	87
		65.38	5.16	8.97		
11	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>63.12</u>	<u>5.22</u>	<u>17.52</u>	176–178	70
		62.96	4.97	17.27		
13a	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>62.05</u>	<u>4.48</u>	<u>19.82</u>	228–230	66
		61.89	4.33	20.05		
13b	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	<u>57.90</u>	<u>4.06</u>	<u>17.93</u>	260–262	69
		57.71	4.33	17.71		
15a	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>67.07</u>	<u>4.80</u>	<u>10.84</u>	248–250	60
		66.83	5.07	11.13		
15b	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>67.58</u>	<u>5.13</u>	<u>10.52</u>	213–215	64
		67.51	5.41	10.74		

Данные ЯМР ^1H и ИК спектроскопии синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)
1	2	3
3a	3300, 3000, 1660, 1620, 1550, 1450, 1390, 1380, 1350, 1310	1.27 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 3.63 (3H, с, NCH_3); 4.25 (2H, кв, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 7.40 (2H, м, C_6H_5); 7.49 (1H, м, C_6H_5); 7.71 (2H, м, C_6H_5); 7.74 (1H, с, H-4) [1.41 (3H, т, $J = 5.7$, CH_3CH_2); 3.96 (3H, с, NCH_3); 4.44 (2H, кв, $J = 5.7$, CH_3CH_2); 7.48–7.61 (3H, м, C_6H_5); 7.76 (1H, с, H-4); 7.90 (2H, м, C_6H_5); 14.60 (1H, уш. с, OH)]*
3b**	3300, 3050, 3000, 2900, 1670, 1620, 1550, 1430, 1390, 1360, 1270, 1210, 1180	1.19 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1.28 (3H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.26 (2H, кв, $J = 7.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.38 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 7.43 (2H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, м, C_6H_5); 7.70 (2H, м, C_6H_5); 7.73 (1H, с, H-4) [1.37 (6H, м, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 4.39 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 4.74 (2H, кв, $J = 6.9$, CH_3CH_2); 7.46 (2H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, м, C_6H_5); 7.74 (1H, с, H-4); 7.85 (2H, м, C_6H_5); 14.14 (1H, уш. с, OH)]*
4a	3050, 3000, 1720, 1650, 1600, 1520, 1450, 1410, 1380, 1350, 1310	1.25 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3CH_2); 2.32 (3H, с, SCH_3); 3.72 (3H, с, NCH_3); 4.21 (2H, кв, $J = 6.9$, CH_3CH_2); 7.53 (2H, м, C_6H_5); 7.67 (1H, м, C_6H_5); 7.85 (2H, м, C_6H_5); 7.89 (1H, с, H-4)
4b	3000, 2950, 1690, 1670, 1650, 1580, 1490, 1460, 1380, 1350, 1310	1.29 (6H, м, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.35 (3H, с, SCH_3); 4.19 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.36 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 7.55 (2H, м, C_6H_5); 7.68 (1H, м, C_6H_5); 7.84 (2H, м, C_6H_5); 7.87 (1H, с, H-4)
6a	3100, 3000, 1730, 1660, 1620, 1590, 1520, 1490, 1440, 1380, 1340, 1300, 1260, 1200	1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 3.70 (3H, с, NCH_3); 4.20 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 7.16–7.25 (7H, м, C_6H_5); 7.32 (1H, м, C_6H_5); 7.43 (2H, м, C_6H_5); 8.00 (1H, с, H-4)
6b	3100, 3000, 2900, 1700, 1675, 1630, 1590, 1520, 1480, 1450, 1390, 1310	1.24 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1.38 (3H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.21 (4H, м, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 7.14–7.28 (7H, м, H_{Ar}); 7.41 (2H, д, $J = 8.9$, 4- C_6H_4); 8.00 (1H, с, H-4)
7	3200, 3000, 1710, 1690, 1610, 1530, 1490, 1410, 1370, 1360	1.30 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 3.53 (3H, с, NCH_3); 4.24 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 7.55 (3H, м, C_6H_5); 7.82 (2H, м, C_6H_5); 8.46 (1H, с, H-4); 14.01 (1H, уш. с, NH)
9a	3100, 3000, 1700, 1680, 1600, 1550, 1490, 1450, 1400, 1360	1.22 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 3.26 (3H, с, NCH_3); 4.20 (2H, кв, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 6.96 (2H, м, C_6H_5); 7.08 (1H, с, C_6H_5); 7.23 (2H, м, C_6H_5); 7.45 (4H, м, C_6H_5); 7.54 (1H, м, C_6H_5); 8.20 (1H, с, H-4); 10.69 (1H, с, NH)
9b	3100, 3000, 1720, 1650, 1610, 1560, 1520, 1470, 1370, 1330	1.20 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 3.18 (3H, с, NCH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.13 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 6.83 (2H, д, $J = 8.1$, 4- C_6H_4); 7.01 (2H, д, $J = 8.1$, 4- C_6H_4); 7.45–7.56 (5H, м, C_6H_5); 8.20 (1H, с, H-4); 11.04 (1H, с, NH)
10a	3100, 3000, 1700, 1670, 1630, 1540, 1480, 1450,	1.31 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 3.43 (3H, с, NCH_3); 4.30 (2H, кв, $J = 6.6$, CH_3CH_2); 7.64 (3H, м, C_6H_5);

1400, 1370

8.02 (2H, м, C₆H₅); 8.52 (1H, с, Н-4)

Окончание таблицы 2

1	2	3
10b	3100, 3000, 2950, 1730, 1640, 1540, 1480, 1460, 1390, 1340	1.32 (6H, м, 2CH ₃ CH ₂); 4.03 (2H, кв, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂ N); 4.29 (2H, кв, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂ O); 7.65 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.01 (2H, м, C ₆ H ₅); 8.51 (1H, с, Н-4)
11	3400, 3280, 3000, 1690, 1660, 1600, 1550, 1470, 1420, 1380	1.23 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃ CH ₂); 3.56 (3H, с, NCH ₃); 4.17 (2H, кв, $J = 7.3$, CH ₃ CH ₂); 6.92 (1H, с, NH); 7.59 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.71 (1H, с, HN=); 8.19 (1H, с, Н-5)
13a	3100, 3000, 1730, 1660, 1630, 1600, 1550, 1530, 1490, 1450, 1380	1.24 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₃ CH ₂); 3.71 (3H, с, NCH ₃); 4.25 (2H, кв, $J = 6.6$, CH ₃ CH ₂); 7.74 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.03 (1H, с, Н-6); 8.61 (1H, с, Н-2)
13b	3100, 3000, 1740, 1670, 1620, 1600, 1560, 1500, 1430, 1385, 1370, 1300	1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃ CH ₂); 2.58 (3H, с, SCH ₃); 3.68 (3H, с, NCH ₃); 4.23 (2H, кв, $J = 7.2$, CH ₃ CH ₂); 7.74 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.99 (1H, с, Н-6)
15a	3100, 3000, 1720, 1640, 1620, 1580, 1560, 1480, 1370, 1300	1.15 (3H, т, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂); 3.54 (3H, с, NCH ₃); 4.09 (2H, кв, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂); 6.74 (1H, м, Н-8); 7.08 (1H, д, $J = 9.0$, Н-10); 7.31–7.47 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.58 (1H, с, OH); 7.62 (1H, м, Н-9); 7.71 (1H, д, $J = 6.6$, Н-7); 8.59 (1H, с, Н-4)
15b	3100, 3000, 1720, 1640, 1610, 1580, 1490, 1460, 1370, 1340	1.19 (6H, м, 2CH ₃ CH ₂); 2.05 (8-CH ₃); 4.08 (2H, кв, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂ O); 4.29 (2H, кв, $J = 7.2$, CH ₃ CH ₂ N); 7.00 (1H, д, $J = 9.6$, Н-9); 7.33 (2H, м, Ar); 7.38–7.44 (3H, м, Ar); 7.49 (2H, м, Ar); 7.57 (1H, с, OH); 8.46 (1H, с, Н-4)

* Спектр ЯМР ¹H получен в CDCl₃.** ИК спектр соединения **3b** в CCl₄ (концентрация 0.1 М/л): 3300, 3100, 3000, 2950, 1660, 1620, 1560, 1430, 1380, 1360, 1270, 1215.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ¹³C соединений **4b**, **9b**, **15a**

Соединение	Химические сдвиги (DMCO-d ₆), δ, м. д.
4b	13.6 (NCH ₂ CH ₃), 14.0 (OCH ₂ CH ₃); 20.2 (SCH ₃); 41.8 (NCH ₂ CH ₃), 60.6 (OCH ₂ CH ₃); 118.6, 121.7, 128.7, 129.6, 133.6, 138.8, 141.1, 151.6 (Ar); 157.9 (O=C–N); 163.9 (O=C–OEt); 192.6 (C ₆ H ₅ –C=O)
9b	14.2 (OCH ₂ CH ₃); 33.1 (NCH ₃); 55.3 (OCH ₃); 59.7 (OCH ₂ CH ₃); 102.4, 105.7, 114.4, 124.4, 128.3, 128.4, 131.6, 132.0, 138.2, 147.6, 156.0, 156.8 (Ar); 158.8 (O=C–N); 164.2 (O=C–OEt); 193.0 (C ₆ H ₅ –C=O)
15a	14.18 (OCH ₂ CH ₃); 28.2 (NCH ₃); 59.2 (OCH ₂ CH ₃); 88.8 (C-5); 100.4, 107.8, 113.5, 123.3, 125.7, 128.5, 128.6, 135.6, 139.3, 141.9, 145.4, 149.9, 151.3 (Ar); 158.8 (O=C–N); 164.7 (O=C–OEt)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Varian 300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в таблетках КВг.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **13a** с линейными

1667

размерами 0.38×0.25×0.20 мм, полученного методом медленного охлаждения этанольного раствора, проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Apex II (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, $\theta_{\max} = 26.62^\circ$, сегмент сферы $-9 \leq h \leq 12$, $-18 \leq k \leq 21$, $-24 \leq l \leq 15$). Всего было собрано 11 993 отражения (3247 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0305$). Кристаллы соединения **13a** орторомбические, $a = 10.1548(7)$, $b = 16.9036(11)$, $c = 19.354(2) \text{ \AA}$, $V = 3322.2(5) \text{ \AA}^3$, $M = 349.35$, $Z = 8$, $d_{\text{выч}} = 1.397 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.099 \text{ см}^{-1}$, $F(000) = 1456$, пространственная группа $Pbca$ (№ 61). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 [15] и SHELXL97 [16]. В уточнении использовано 3247 отражений (2115 отражений с $I > 2\sigma(I)$) (295 уточняемых параметров, число отражений на параметр 7.17). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении была использована весовая схема $w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0754P)^2 + 0.5696P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F) = 0.0481$ и $wR_2(F^2) = 0.1207$, GOF = 1.002. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет -0.272 и 0.215 e/\AA^3 . Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **13a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 653195).

1-R-3-Бензоил-6-оксо-5-этоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-тионы 3a,b.

Раствор 0.1 моль этилата натрия, 0.1 моль тиоамида **1a,b** и 21.60 г (0.1 моль) диэтилэтоксиметилмалоната **2** в 100 мл безводного этанола кипятят с обратным холодильником 2 ч и охлаждают. Добавляют 100 мл 6% соляной кислоты, осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (**3a**) или 2-пропанола (**3b**).

1-R-5-Бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны 4a,b.

Раствор 1.120 г (0.02 моль) КОН, 0.02 моль тетрагидропиридин-2-тиона **3a,b** и 3.408 г (0.024 моль) иодистого метила в 50 мл 90% этанола кипятят с обратным холодильником 1 ч и охлаждают. Добавляют 80 мл воды, осадок **4a,b** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

2-Ароил-3-фенил-5-этоксикарбонил-7-R-6,7-дигидропиридино[2,3-b]пиридин-6-оны 6a, b.

Раствор 0.560 г (0.01 моль) КОН, 0.01 моль тетрагидропиридин-2-тиона **3a,b** и 0.01 моль арилбромметилкетона **5a,b** в 15 мл 85% этанола кипятят с обратным холодильником 1 ч, охлаждают и к нему добавляют 30 мл воды. Осадок **6a,b** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из AcOH.

7-Метил-3-фенил-5-этоксикарбонил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-он (7).

Раствор 1.655 г (0.005 моль) 1,2-дигидропиридин-2-она **4a** и 0.250 г (0.005 моль) гидразинмоногидрата в 8 мл 2-пропанола кипятят 30 мин с обратным холодильником. Охлаждают, продукт **7** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМСО.

6-Ариламино-5-бензоил-1-метил-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны 9a, b.

Смесь 1.655 г (0.005 моль) 1,2-дигидропиридин-2-она **4a** и 0.005 моль ариламина **8a,b** сплавляют 20 мин при 140 °С, охлаждают и продукт **9a,b** перекристаллизовывают из этанола.

7-Метил-3-фенил-5-этоксикарбонил-6,7-дигидроизоксазоло[3,4-b]пиридин-6-оны 10a,b. Раствор 0.348 г (0.005 моль) гидрохлорида гидроксилamina, 0.280 г (0.005 моль) КОН и 0.005 моль 1,2-дигидропиридин-2-она **4a,b** в 5 мл этанола кипятят с обратным холодильником 1 ч. Раствор отделяют от осадка KCl, охлаждают и отфильтровывают продукт **10a,b**.

2-Имино-8-метил-4-фенил-6-этоксикарбонил-1,2,7,8-тетрагидропиридино[2,3-d]пиримидин-7-он (11). Смесь 1.655 г (0.005 моль) 1,2-дигидропиридин-2-она **4a** и 0.540 г (0.003 моль) карбоната гуанидина сплавляют 30 мин при 140 °С, охлаждают, реакционную массу растворяют в 6 мл 2-пропанола, отфильтровывают от непрореагировавшего карбоната гуанидина и охлаждают. Осадок **11** отделяют и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

2-R¹-9-Метил-5-фенил-7-этоксикарбонил-8,9-дигидропиридино[2,3-d][1,2,4]триазоло-[1,5-a]пиримидин-8-оны 13a,b. Раствор 1.655 г (0.005 моль) 1,2-дигидропиридин-2-она **4a** и 0.005 моль 3-амино-5-R¹-1,2,4-триазола **12a,b** в 6 мл 2-пропанола кипятят 1 ч с обратным холодильником. Охлаждают, продукт **13a,b** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из этанола (**13a**) или ДМСО (**13b**).

1-R-5-Гидрокси-5-фенил-3-этоксикарбонил-8-R²-1,5-дигидро-2H-дипиридино[1,2-a : 2,3-d]-пиримидин-2-оны 15a,b. Раствор 0.005 моль 1,2-дигидропиридин-2-она **4a,b** и 0.005 моль 2-амино-5-R²-пиридина **14a,b** в 5 мл 2-пропанола кипятят 1 ч с обратным холодильником. Охлаждают, продукт **15a,b** отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМСО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин, *ЖОрХ*, **42**, 807 (2006).
2. А. Н. Борисевич, В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *Журн. органічної та фарм. хімії*, **4**, 3 (2006).
3. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
4. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 623 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 546 (2006)].
5. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *ХГС*, 1171 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1009 (2004)].
6. Р. П. Ткачев, О. С. Битюкова, В. Д. Дяченко, В. П. Ткачева, А. Д. Дяченко, *ЖОХ*, **77**, 125 (2007).
7. J. P. Clayton, P. J. O'Hanlon, T. J. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1352 (1980).
8. В. Н. Брицун, В. О. Дорошук, Н. В. Богдан, В. М. Зайцев, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 5, 40 (2007).
9. F. Duus, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 630 (1986).
10. U. Berg, J. Sandstrom, L. Carlsen, F. Duus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1321 (1983).
11. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, Ленинград, 1964, с. 139.
12. Cambridge Crystallography Data Base, release 2007.
13. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 757 (2005).
14. E. Breitmaier, W. Voelter, *¹³C NMR Spectroscopy*, 2nd ed., Weinheim, Verlag Chemie, 1978, p. 183.
15. G. M. Sheldrick, *SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structure*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
16. G. M. Sheldrick, *SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02660
e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило 10.07.2007