

Р. Вайцкялёнене, В. Мицкявичюс, Г. Микульскене^а

ПРОДУКТЫ КОНДЕНСАЦИИ
1-АРИЛ-2-МЕТИЛ-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-
4(1Н)ПИРИДОНОВ
С ГИДРАЗИНОМ, ФЕНИЛГИДРАЗИНОМ И ГИДРОКСИЛАМИНОМ

Исследованы реакции конденсации 1-(4-бромфенил- и 2,5-диметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1Н)пиридонов с гидразином, фенилгидразином и гидроксиламином, в результате которых получены продукты нуклеофильного замещения и их внутримолекулярной циклизации – 5-(4-бромфенил- и 2,5-диметилфенил)-4-метил-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пиразол[4,3-с]пиридин-3-оны, 5-(4-бромфенил- и 2,5-диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидроизоксазол[4,3-с]пиридин-3(5Н)-оны. Методами компьютерного моделирования молекул исследованных соединений получены дополнительные сведения о структурных особенностях продуктов реакций.

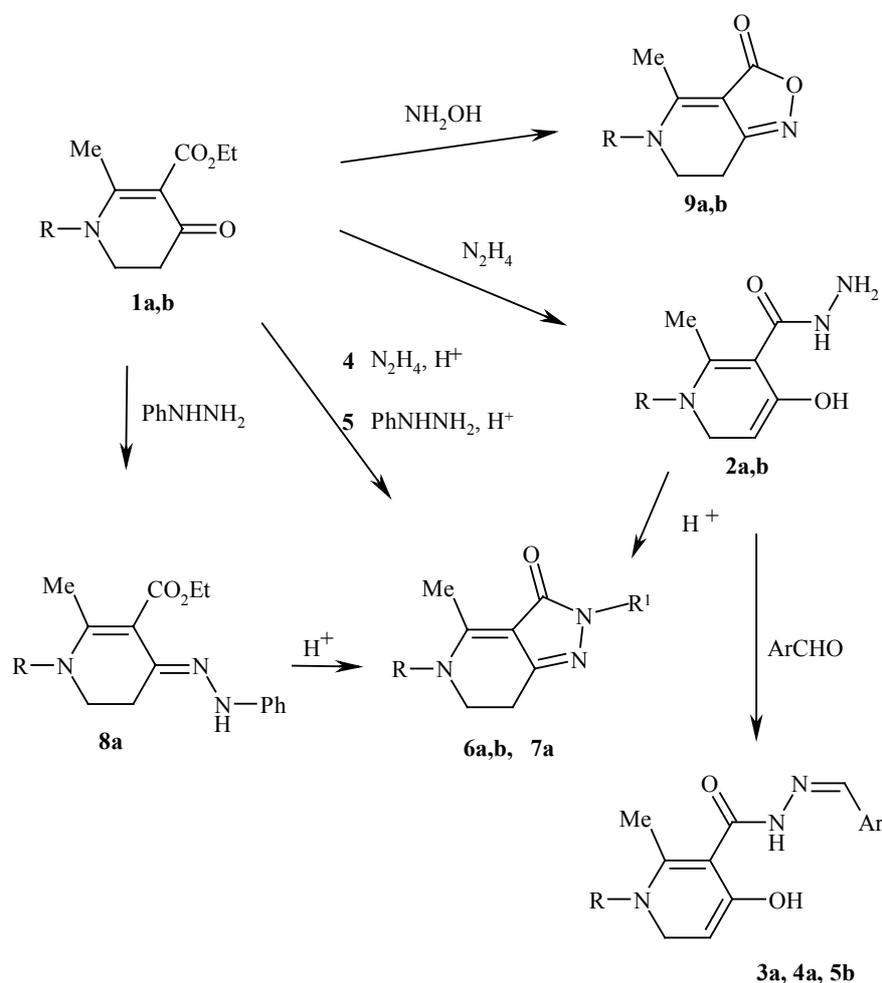
Ключевые слова: 1-арил-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1Н)пиридоны, гидразиды пиридин-3-карбоновых кислот, кето-енольная таутомерия, конденсация, обменные процессы, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, циклизация.

Среди производных пиридонов известны соединения, обладающие фармацевтической [1, 2] и агрохимической [1–3] активностью.

В настоящей работе мы изучили реакции 1-арил-2-метил-3-этоксикарбонилтетрагидро-4(1Н)пиридонов с некоторыми нуклеофилами. При кипячении тетрагидропиридонов **1a,b** с гидразингидратом в метаноле образуются гидразиды 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**2a**) и 1-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**2b**), которые выделяются из реакционной смеси уже в ходе реакции.

По данным спектров ЯМР ¹H, енольная форма наблюдается не только в синтезированных гидразидах **2a,b**, но и в продуктах их конденсации с ароматическими альдегидами: 2-(4-метоксифенил)метиленгидразида 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидро-3-пиридинкарбоновой кислоты (**3a**), 2-(3,4-диметоксифенил)метиленгидразида 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**4a**), 2-(4-диметиламинофенил)метиленгидразида 1-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**5b**), видимо, вследствие сильной внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода группы 4-ОН гетероцикла и гидразинным фрагментом. При нагревании соединения **1a** с фенилгидразином в метаноле нуклеофильной атаке в первую очередь подвергается карбонильная группа в положении 4 гетероцикла. Действительно, в спектре ЯМР ¹H соединения **8a**

наблюдаются сигналы сложноэфирной группы OEt в виде квартета при 4.24 и триплета при 1.28 м. д., а также появляются новые сигналы монозамещенного фенила. Реакция 1-(4-бромфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1H)пиридона (**1a**) с гидразингидратом или фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте при температуре кипения смеси приводит к образованию конденсированных бициклических соединений – 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-она (**6a**) и 5-(4-бромфенил)-4-метил-2-фенил-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-она (**7a**). Тем же способом из соединения **1b** получен и 5-(2,5-диметилфенил)-4-метил-2,5,6,7-тетрагидро-3H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (**6b**). При конденсации тетрагидропиридонов **1a,b** с гидроксидом гидросиламина в кипящей смеси 2-пропанола и пиридина образуются соответствующие 5-арил-4-метил-6,7-дигидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-3(5H)-оны **9a,b**.



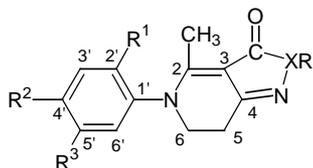
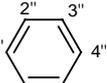
a R = 4-BrC₆H₄; **b** R = 2,5-Me₂C₆H₃; **3a** Ar = 4-MeOC₆H₄; **4a** Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃;
5b Ar = 4-Me₂NC₆H₄; **6a,b** R¹ = H; **7a** R¹ = Ph

Спектры ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) соединений 2–9

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
2a	2.34 (3H, уш. с, 2-CH ₃), 2.82 (2H, м*, CH ₂ CO), 3.25 (2H, м*, CH ₂ N), 5.30 (2H, уш. с, NH ₂), 5.87 (1H, уш. с*, CH=), 6.53 (2H, д, $J = 8.9$, H-2', H-6' аром.), 7.19 (2H, д, $J = 8.9$, H-3', H-5' аром.), 10.84 (1H, уш. с, NH)
2b	2.0 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.20 (3H, с, 5'-CH ₃), 2.36 (3H, уш. с, 2-CH ₃), 2.91 (2H, м*, CH ₂ CO), 3.32 (2H, м*, CH ₂ N), 4.76 (1H, уш. с*, CH=), 5.33 (2H, уш. с, NH ₂), 6.32 (1H, д, $J = 7.4$, H-3' аром.), 6.37 (1H, с, H-6' аром.), 6.82 (1H, д, $J = 7.4$, H-4' аром.), 10.87 (1H, уш. с, NH)
3a	2.62 (3H, уш. с, 2-CH ₃), 2.92 (2H, м*, CH ₂ CO), 3.33 (2H, м*, CH ₂ N), 3.82 (3H, с, OCH ₃), 5.90 (1H, уш. с*, CH=), 6.56 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6' аром.), 7.02 (2H, д, $J = 8.8$, H-2'', H-6'' аром.), 7.19 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5' аром.), 7.60 (2H, д, $J = 8.8$, 3'', 5''-H), 8.39 (1H, с, CH=), 11.21 (1H, уш. с, NH), 14.20 (1H, уш. с, OH)
4a	2.64 (3H, уш. с, 2-CH ₃), 2.89 (2H, м*, CH ₂ CO), 3.40 (2H, м*, CH ₂ N), 3.82 (6H, с, OCH ₃), 5.89 (1H, уш. с*, CH=), 6.56 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6' аром.), 7.05 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'' аром.), 7.20 (2H, д, H-3', H-5' аром.), 7.35 (1H, д, H-6'' аром.), 7.41 (1H, с, H-2'' аром.), 8.38 (1H, с, CH=), 11.21, 12.20 (1H, уш. с, NH), 14.20 (1H, уш. с, OH)
5b	2.01 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.20 (3H, с, 5'-CH ₃), 2.65 (3H, уш. с, 2-CH ₃), 2.96 (2H, м*, CH ₂ CO), 3.00 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 3.37 (2H, м*, CH ₂ N), 4.80 (1H, м*, CH=), 6.32 (1H, д, $J = 7.4$, H-3' аром.), 6.41 (1H, с, H-6' аром.), 6.76 (2H, д, $J = 8.9$, H-3'', H-5'' аром.), 6.84 (1H, д, $J = 7.4$, H-4' аром.), 7.63 (2H, д, $J = 8.9$, H-2'', H-6'' аром.), 8.28 (1H, с, CH=), 11.17, 12.01 (1H, уш. с, NH), 14.03, 14.26 (1H, уш. с, OH)
6a	2.18 (3H, с, 2-CH ₃), 2.78 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ C=N), 3.90 (2H, т, $J = 6.7$, CH ₂ N), 7.42 (2H, д, $J = 8.6$, H-2', H-6' аром.), 7.70 (2H, д, $J = 8.6$, H-3', H-5' аром.), 10.50 (1H, с, NH)
6b	2.06 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.18 (3H, с, 5'-CH ₃), 2.30 (3H, с, 2-CH ₃), 2.81 (2H, м, CH ₂ C=N), 3.78 (2H, м, CH ₂ N), 7.10–7.32 (3H, м, H-3', H-4', H-6' аром.), 10.50 (1H, с, NH)
7a	2.36 (3H, с, 2-CH ₃), 2.99 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂ C=N), 3.91 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂ N), 7.08 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6' аром.), 7.12 (1H, т, $J = 7.4$, H-4'' аром.), 7.38 (2H, т, $J = 7.4$, H-3'', H-5'' аром.), 7.59 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5' аром.), 8.02 (2H, д, $J = 7.4$, H-2'', H-6'' аром.)
8a	1.28 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 1.76 (3H, с, 2-CH ₃), 2.93 (2H, т, CH ₂ C=N), 3.93 (2H, т, CH ₂ N), 4.24 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 6.60–8.20 (9H, м, H аром.), 8.86 (1H, с, NH)
9a	2.15 (3H, с, CH ₃), 2.94 (2H, т, CH ₂ C=N), 3.98 (2H, т, CH ₂ N), 7.43 и 7.74 (4H, 2д, $J = 8.8$, H аром.)
9b	2.18 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.21 (3H, с, 5'-CH ₃), 2.37 (3H, с, 2-CH ₃), 3.83 (2H, т, $J = 6.6$, CH ₂ C=N), 3.77–3.91 (2H, м, CH ₂ N), 6.96 (1H, с, H-6' аром.), 7.15–7.27 (2H, м, H-3', H-4' аром.)

* Сигналы обменных мультиплетов кето-енольной формы.

Структуры синтезированных соединений подтверждены методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с отнесением сигналов на основании общих правил аддитивности заместителей [4]. Появление новых характерных сигналов в спектрах ЯМР соединений **6a,b**, **7a**, **9b** подтверждает образование новых циклических структур. Спектры ЯМР соединений

Данные спектров ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6) соединений **6a**, **6b**, **7a**, **9b****6a** $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{X} = \text{N}$, R , R^1 , $\text{R}^3 = \text{H}$ **6b** $\text{R} = \text{H}$, $\text{X} = \text{N}$, R^1 , $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{X} = \text{N}$, R^1 , $\text{R}^3 = \text{H}$,**7a** $\text{R} =$ **9b** $\text{X} = \text{O}$, R^1 , $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

Атомы углерода	Химические сдвиги, δ , м. д.			
	6a	6b	7a	9b
$\text{C}_{(2)}$	160.92	161.37	163.89	164.98
$\text{C}_{(3)}$	100.40	99.45	102.40	91.45
$\text{C}_{(4)}$	144.82	144.83	145.28	156.30
$\text{C}_{(5)}$	23.30	23.35	23.88	22.38
$\text{C}_{(6)}$	52.96	52.02	53.38	51.87
$\text{C}=\text{O}$	166.76	166.77	162.56	172.05
2- CH_3	14.97	14.52	15.40	15.40
$\text{C}_{(1')}$	141.92	141.02	141.40	140.43
$\text{C}_{(2')}$	128.79	131.13	128.66	131.02
$\text{C}_{(3')}$	132.50	131.34	133.33	131.77
$\text{C}_{(4')}$	120.90	129.46	122.58	130.50
$\text{C}_{(5')}$	132.50	136.90	133.33	138.22
$\text{C}_{(6')}$	128.79	127.62	128.66	127.13
2'- CH_3		16.66		17.05
5'- CH_3		20.32		20.81
$\text{C}_{(1'')}$			139.17	
$\text{C}_{(2'')}$			118.89	
$\text{C}_{(3'')}$			127.95	
$\text{C}_{(4'')}$			123.93	

2a,b, 3a, 4a и **5b** оказались неожиданно осложненными: спектры ЯМР ^1H – из-за наличия большего числа сигналов и их некоторого уширения, спектры ЯМР ^{13}C – из-за отсутствия нужного числа сигналов. Дело, видимо, в том, что соединениям **2a,b, 3a, 4a** и **5b** свойственна кето-енольная таутомерия [5–8]. Детальное изучение спектров ЯМР ^1H соединений **2a,b, 3a, 4a** и **5b** показало, что в их растворах одновременно существуют соединения как в кетонной, так и в енольной формах. Процесс кето-енольной таутомерии объясняет уширение мультиплетов и распределение интенсивности между ними. Известно, что в зависимости от скорости обмена протона между кето-енольными формами в спектрах ЯМР ^1H [4] наблюдаются или отдельные мультиплеты, или уширенные обменные сигналы. При исследовании кето-енольных форм весьма ценным является компьютерное моделирование молекул [9], базирующееся на представлениях молекулярной механики (ММ2 метод) и полуэмпирических методах молекулярных орбиталей (программа МОРАС). Минимизацией полной энергии модельных молекул было установлено, что енольной форме свойственно меньшее значение энергии (**2a**-енольная форма -6.79 ккал/моль), чем кето-форме (-3.43 ккал/моль).

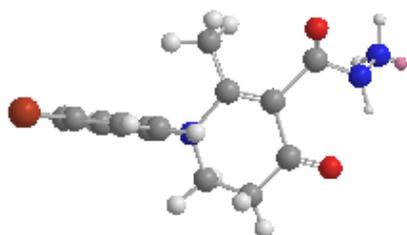
В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a,b, 3a, 4a** и **5b** наблюдаются отдельные мультиплетные сигналы протонов фрагмента NCH_2 (~ 3.3), CH_2CO (~ 2.9) и широкие синглеты фрагмента $\text{CH}=\text{COH}$ (~ 5.9 и 4.8 м. д.). Интегральная интенсивность мультиплетного сигнала протонов группы NCH_2 равна сумме интенсивностей сигналов фрагментов CH_2CO и $\text{CH}=\text{COH}$. Мультиплет от фрагмента NCH_2 – уширенный и квартетообразный, вероятно, из-за перекрывания дублета (для енольной формы) с триплетом (для кетонной формы). Мультиплет от фрагмента CH_2CO (кетонной формы) – уширенный, триплетообразный.

В спектрах соединений **2a,b, 3a, 4a** и **5b** наблюдалось значительное уширение и сигнала протонов группы 2-CH_3 , хотя эта группа не вовлечена в прямой процесс кето-енольного обмена. Детальное изучение данных, полученных методом компьютерного моделирования (табл. 3), указало на наличие переноса заряда (появление частично двойной связи $\text{N}-\text{C}_{(2)}$) между бензольным кольцом и гетероциклом в исследуемых структурах. При этом образуется протяженная система двойных связей. Так как группа $\text{CH}=\text{CH}$ обладает большим $-I$ -эффектом [10], чем фенильный фрагмент, то экранирование группы 2-CH_3 будет меняться. На изменение электронной плотности в гетероцикле указывает и появление сопряжения между $\text{C}_{(2)}=\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(4)}=\text{C}_{(5)}$ при образовании енольной формы, а также образование и разрыв внутримолекулярной водородной связи [4, 6, 11–13] между группами 4-OH и $3\text{-C}-\text{C}=\text{O}$. Изменение электронной плотности в гетероцикле влияет на химический сдвиг сигналов протонов группы 2-CH_3 и тем самым обуславливает их уширение.

Наличие фрагмента $\text{NHN}=\text{CHAr}$ в соединениях **3a, 4a** и **5b** обуславливает возможность Z/E -изомерии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a** и **5b** имеются довольно интенсивные сигналы протонов группы NH при 11.21 и 11.17 , соответственно, и малоинтенсивные уширенные сигналы при 12.0 м. д. На этом основании можно сделать вывод, что изучаемые соединения **4a** и **5b** существуют преимущественно в виде Z -изомеров, лишь с небольшой примесью E -изомера. Для соединения **3a** Z/E -изомерии

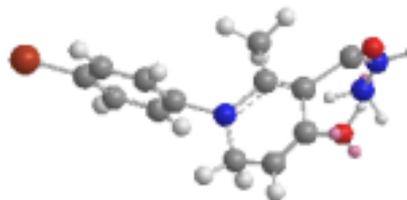
Модели синтезированных соединений, полная энергия которых оптимизирована до глобального минимума

2a (кето-форма)



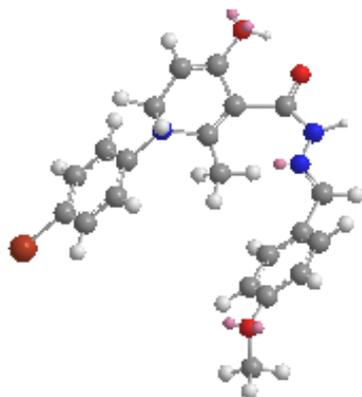
-3.43 ккал/моль

2a (енольная форма)



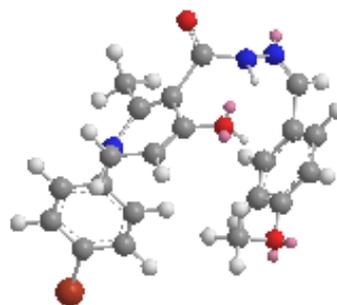
-6.79 ккал/моль

3a (E)



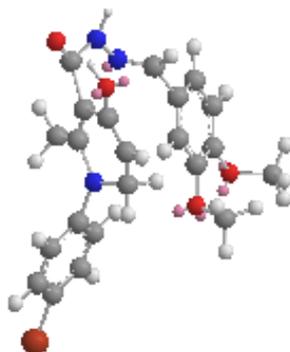
-4.06 ккал/моль

3a (Z)



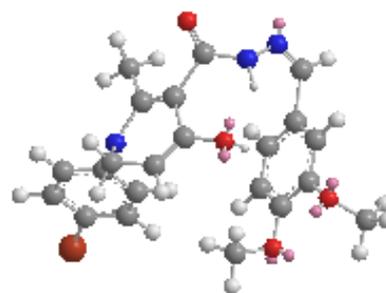
-16.51 ккал/моль

4a (E)



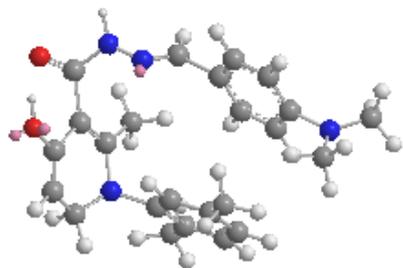
-5.75 ккал/моль

4a (Z)



-16.41 ккал/моль

5b (E)



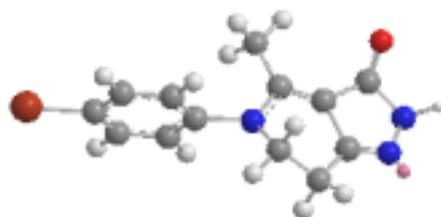
-10.51 ккал/моль

5b (Z)



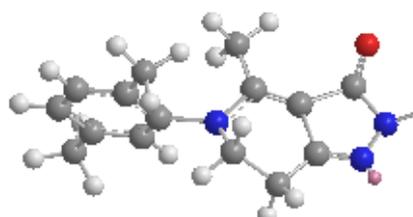
-18.71 ккал/моль

6a



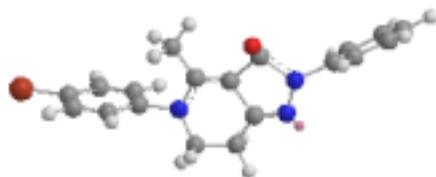
15.40 ккал/моль

6b



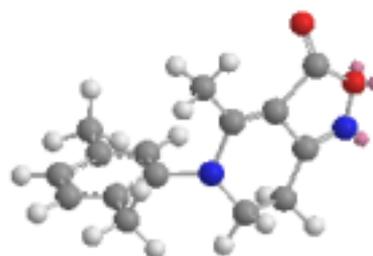
15.35 ккал/моль

7a



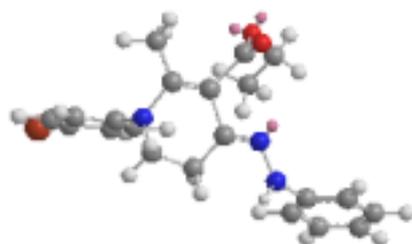
15.33 ккал/моль

9b



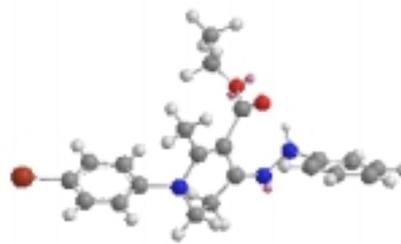
18.62 ккал/моль

8a (Z-изомер относительно атома C₍₅₎ в гетероцикле)



1.53 ккал/моль

8a (E-изомер относительно C₍₅₎ атома в гетероцикле)



2.61 ккал/моль

не наблюдалось. Данные компьютерного моделирования молекул **3a**, **4a** и **5b** показали, что более выгодно существование *Z*-изомеров, так как их энергия примерно на 10 ккал/моль меньше энергии *E*-изомера.

Соединение **8a**, по данным компьютерного моделирования, более вероятно существует в виде *Z*-изомера (относительно атома C₍₅₎ гетероцикла), обладающего меньшей полной энергией, чем соответствующий *E*-изомер. Образованию *E*-изомера [13], вероятно, препятствует объемистый заместитель у атома C₍₃₎.

Сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C соединений **6a,b**, **7a**, **9b** были полностью отнесены. В этих соединениях обменные процессы приостановлены образованием циклических структур. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a,b**, **3a**, **4a**, **5b** из-за подвижного равновесия между взаимопревращающимися кето-енольными изомерами, образования системы двойных связей между бензольным и гетероциклическими фрагментами и образования внутримолекулярных водородных связей экранирующее действие для атомов углерода становится в какой-то мере неопределенным. Поэтому некоторые сигналы в соединениях с изменением электронной плотности могут быть не зарегистрированы прибором. Задача отнесения линий в спектрах ЯМР ¹³C таких соединений усложняется усредненным характером влияния заместителей вследствие образующихся кето-енольных форм соединения, а также возможностью регистрации отдельных сигналов атомов кето-енольных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получали на спектрометре Varian Unity Inova (300 МГц) и Bruker AC 250-P (250 МГц), внутренний стандарт TMS. ИК спектры в таблетках KBr записывали на приборе Perkin-Elmer Spectrum BX FT-IR system. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете или парами иода.

Гидразид 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (2a). Кипятят 0.5 г (1.5 ммоль) 1-(4-бромфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1H)пиридона (**1a**) и 0.15 г (3.0 ммоль) гидразингидрата в 10 мл метанола 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, эфиром, сушат. Выход 0.38 г (78%), т. пл. 200–202 °С (из диоксана). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3383.83, 3317.19, 3148.66; 1640.36. Найдено, %: С 48.29; Н 4.22; N 12.87. C₁₃H₁₄BrN₃O₂. Вычислено, %: С 48.17; Н 4.35; N 12.96.

Гидразид 1-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидро-3-пиридинкарбонной кислоты (2b) получают аналогично соединению **2a** из 1.0 г (3.5 ммоль) 1-(2,5-диметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1H)пиридона (**1b**), 0.4 г (8.0 ммоль) гидразингидрата и 10 мл метанола. Выход 0.75 г (78%), т. пл. 195–196 °С (из диоксана). Найдено, %: С 65.76; Н 6.82; N 15.18. C₁₅H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.01; N 15.37.

2-(4-Метоксифенил)метиленгидразид 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3a). Смесь 0.33 г (1.0 ммоль) гидразида **2a**, 0.27 г (2.0 ммоль) 4-метоксibenзальдегида в 10 мл 2-пропанола кипятят 2 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают пропанолом, эфиром, сушат. Выход 0.37 г (84%), т. пл. 219–221 °С (из 2-пропанола). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3320.48, 3148.92; 1632.12, 1605.66. Найдено, %: С 57.17; Н 4.47; N 9.58. C₂₁H₂₀BrN₃O₃. Вычислено, %: С 57.02; Н 4.56; N 9.50.

2-(3,4-Диметоксифенил)метиленгидразид 1-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4a) получают аналогично метиленгидразиду **3a** из 0.33 г (1.0 ммоль) гидразида **2a**, 0.25 г (1.5 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида в 10 мл 2-пропанола. Выход 0.40 г (85%), т. пл. 217–219 °С (из 2-пропанола). Найдено, %: С 55.49; Н 4.40; N 9.18. $C_{22}H_{22}BrN_3O_4$. Вычислено, %: С 55.94; Н 4.69; N 8.90.

2-[4-(N,N-Диметиламино)фенил]метиленгидразид 1-(2,5-диметилфенил)-4-гидрокси-2-метил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (5b) получают аналогично из 0.5 г (1.8 ммоль) гидразида **2b**, 0.3 г (1.8 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида в 10 мл 2-пропанола. Выход 0.34 г (47%), т. пл. 245–246 °С (из 2-пропанола). Найдено, %: С 71.44; Н 6.75; N 13.98. $C_{24}H_{28}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.26; Н 6.98; N 13.85.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (6a). А. Кипятят 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **1a**, 0.15 г (3.0 ммоль) гидразингидрата и 5 мл ледяной уксусной кислоты 3 ч. Смесь разбавляют 15 мл воды, охлаждают, выделившиеся кристаллы соединения **6a** отфильтровывают, промывают водой, этанолом, сушат. Выход 0.38 г (82%), т. пл. 277–278.5 °С (из диоксана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3258.10, 3142.43; 1644.53. Найдено, %: С 51.16; Н 4.07; N 13.65. $C_{13}H_{12}BrN_3O$. Вычислено, %: С 51.00; Н 3.95; N 13.73.

Б. Получают при кипячении 0.49 г (1.5 ммоль) гидразида **2a** и 5 мл ледяной уксусной кислоты 1.5 ч. Выделяют аналогично методу А. Выход 0.39 г (85%).

5-(2,5-Диметилфенил)-4-метил-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он (6b). А. Синтезируют и выделяют аналогично пиразолпиридиону **6a** из 1.0 г (3.5 ммоль) тетрагидропиридона **1b**, 0.3 г (6.0 ммоль) гидразингидрата и 5 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 0.62 г (70%), т. пл. 300–301 °С (из диоксана). Найдено, %: С 70.72; Н 6.52; N 16.67. $C_{15}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: С 70.56; Н 6.71; N 16.46.

Б. Получают при кипячении 0.5 г (1.8 ммоль) гидразида **2b** и 5 мл ледяной уксусной кислоты 1.5 ч. Выделяют аналогично методу А. Выход 0.65 г (73%).

5-(4-Бромфенил)-4-метил-2-фенил-2,5,6,7-тетрагидро-3Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-она (7a). А. Смесь 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **1a**, 0.32 г (3.0 ммоль) фенилгидразина и 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 3 ч. Реакционную смесь разбавляют 15 мл воды, охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, эфиром, сушат. Выход 0.40 г (75%), т. пл. 262–263.5 °С (из диоксана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649.42; 1592.23; 1571.49; 1498.90; 1482.46; 1330.71. Найдено, %: С 59.83; Н 4.12; N 10.87. $C_{19}H_{16}BrN_3O$. Вычислено, %: С 59.70; Н 4.22; N 10.99.

Б. Соединение **7a** получают при кипячении 0.43 г гидразона **8a** (1.0 ммоль) в 9 мл ледяной уксусной кислоты. Выделяют аналогично методу А. Выход 0.42 г (80%).

Этиловый эфир 1-(4-бромфенил)-2-метил-4-(2-фенилгидразоно)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (8a). Смесь 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **1a**, 0.32 г (3.0 ммоль) фенилгидразина в 10 мл метанола кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, эфиром, сушат. Выход 0.47 г (73%), т. пл. 267–268.5 °С (из 2-пропанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275.83; 1649.96; 1591.96; 1571.21; 1482.75; 1330.82. Найдено, %: С 58.70; Н 5.26; N 9.97. $C_{21}H_{22}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 58.89; Н 5.18; N 9.81.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-6,7-дигидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-3(5H)-он (9a). Смесь 0.5 г (1.5 ммоль) тетрагидропиридона **1a**, 0.16 г (2.25 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina, 5 мл 2-пропанола и 1 мл пиридина кипятят 2 ч, разбавляют 10 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают пропанолом, эфиром, сушат. Выход 0.36 г (78%), т. пл. 262–264 °С (из 2-пропанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419.26, 3363.66, 3044.95, 2980.17, 1720.85, 1601.97. Найдено, %: С 50.98; Н 3.52; N 9.20. $C_{13}H_{11}BrN_2O_2$. Вычислено, %: С 50.84; Н 3.61; N 9.12.

5-(2,5-Диметилфенил)-4-метил-6,7-дигидроизоксазоло[4,3-с]пиридин-3(5H)-он (9b) получают из 0.43 г (1.5 ммоль) пиридона **1b**, 0.16 г (2.25 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina, 5 мл 2-пропанола и 1 мл пиридина по методу синтеза и выделения соединения **7a**. Выход 0.31 г (81%), т. пл. 228–229 °С (из 2-пропанола). Найдено, %: С 70.41; Н 6.11; N 11.09. $C_{15}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 70.29; Н 6.29; N 10.93.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Yukihsa, M. Kazuhisa, Jpn. Pat. 6242970; *Chem. Abstr.*, **107**, 134204 (1987).
2. M. Theophyle, P. Heinrich, Eur. Pat. Appl. EP 316279 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 7 378 (1990).
3. C. R. Glenn, Can. Pat. 1115238; *Chem. Abstr.*, **97**, 92147 (1982).
4. H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York, 1984.
5. Дж. Марч, *Органическая химия*, под ред. И. П. Белецкого, Мир, Москва, 1987, **1**.
6. E. Liepins, M. V. Petrova, E. Gudriniece, J. Paulins, S. L. Kuznetsov, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 907 (1989).
7. J. L. Jios, H. Duddeck, *Z. Naturforsch.*, **55b**, 193 (2000).
8. J. T. Pulkkinen, R. Laatikainen, J. J. Vepsalainen, M. J. Ahlgren, *Magn. Reson. Chem.*, **37**, 119 (1999).
9. Б. Я. Симкин, И. И. Шейхет, *Квантово-химическая и статистическая теория растворов. Вычислительные методы и их применение*, Химия, Москва, 1989.
10. А. Н. Верещагин, *Индуктивный эффект*, Наука, Москва, 1987.
11. K. Kishore, D. N. Sathyanarayana, V. F. Bhanu, *Magn. Reson. Chem.*, **25**, 471 (1987).
12. L. Belvisi, C. Gennari, A. Madder, A. Mielgo, D. Potenza, C. Scolastico, *Eur. J. Org. Chem.*, 695 (2000).
13. Р. С. Балтрушис, В. Ю. Мицкявичюс, И. Ч. Билинскайте, Р. М. Золотоябко, Э. Э. Лиепиньш, *XTC*, 1096 (1990).

Каунасский технологический университет,
Каунас 50299, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Поступило в редакцию 01.07.2003
После переработки 15.03.2004

^aИнститут биохимии,
Вильнюс LT-08622, Литва
e-mail: gemat@bchi.lt