

М. В. Вовк, П. С. Лебедь, А. Н. Чернега, В. В. Пироженко,
В. И. Бойко, И. Ф. Цымбал

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕТЕРОКУМУЛЕНОВ С С,N- И С,O-БИНУКЛЕОФИЛАМИ

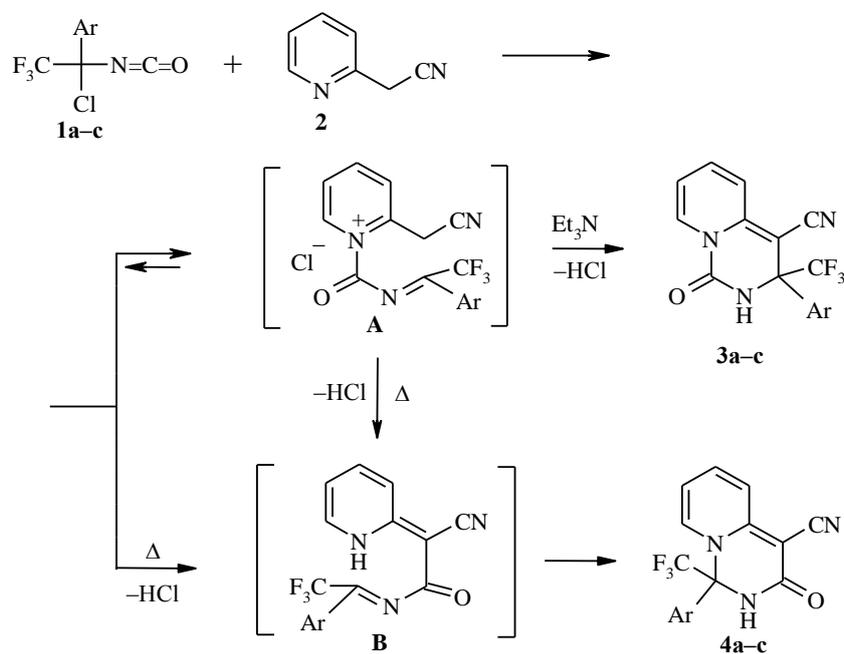
1. ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 1-ХЛОРАЛКИЛГЕТЕРОКУМУЛЕНОВ И N-(1-ХЛОРАЛКИЛИДЕН)УРЕТАНОВ С 2-ЦИАНОМЕТИЛПИРИДИНОМ

Исследовано взаимодействие 1-хлоралкилизотиоцианатов, 1-хлоралкилкарбодиимидов, 1,1-дихлоралкилизотиоцианатов и N-(1-хлорэтилиден)-O-метилуретанов с 2-цианометилпиридином. Обнаружено влияние органического основания на региоселективность циклоконденсации 1-хлоралкилизотиоцианатов, которая приводит к 2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-с]пиримидин-1-онам или изомерным 2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-онам. 1-Хлоралкилкарбодиимиды независимо от условий циклизации реагируют с образованием 1-имино-2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-с]пиримидинов. Для 1,1-дихлоралкилизотиоцианатов и N-(1-хлоралкилиден)уретанов также выделен один тип продуктов – 1H-пиридо[1,2-с]пиримидин-1-оны.

Ключевые слова: 1H-пиридо[1,2-с]пиримидины, 1-хлоралкилизотиоцианаты, 1-хлоралкилкарбодиимиды, N-(1-хлоралкилиден)уретаны, 2-цианометилпиридин, циклоконденсация.

Обобщенные нами ранее [1] результаты химического поведения 1-функционально замещенных алкилгетерокумуленов (изоцианатов и карбодиимидов) позволяют сделать вывод о том, что они перспективны как 1,3-биэлектрофильные $[-C=N-C=]^{2+}$ синтоны во внутри- и межмолекулярных циклизациях с O,O-, O,S- и N,S-бифункциональными реагентами. Однако их взаимодействие с С,N-бинуклеофилами ограничено примерами 1-циклогексенилдиалкиламинов [2] и этилового эфира β-N-метиламинокротоновой кислоты [3]. Образование в последнем случае производных 4-оксо(имино)тетрагидропиримидинов послужило для нас весомой предпосылкой для вовлечения в подобную реакцию объектов, в которых атом азота является элементом гетероцикла, что позволило бы разработать эффективный подход к конденсированным пиримидиновым системам. По этой причине в настоящей работе с целью получения новых пиридо[1,2-с]-пиримидинов изучено взаимодействие 1-хлоралкилгетерокумуленов и некоторых их производных с 2-цианометилпиридином. Заметим, что ранее для синтеза производных пиридо[1,2-с]пиримидинов применялись реакции [4+2]-циклоприсоединения 2-винилпиримидинов к ацилизотиоцианатам [4] и электроциклизации 2-(2-гетерокумулено)винилпиримидинов [5, 6]. В целом, пристальное внимание к такого типа объектам обусловлено широким спектром их биологической активности [6, 7].

Нами установлено, что 1-хлоралкилизотиоцианаты **1a–c** сравнительно легко реагируют с 2-цианометилпиридином **2** с образованием продуктов пиридо[1,2-*c*]пиримидиновой структуры. При этом впервые в ряду реакций 1-хлоралкилизотиоцианатов с бинуклеофильными реагентами удалось обнаружить влияние условий их проведения на строение конечных продуктов. Если взаимодействие реагентов в бензольном растворе в присутствии триэтиламина приводит к 2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-*c*]пиримидин-1-онам **3a–c**, то нагревание в указанном растворителе без органического основания сопровождается образованием изомерных 2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-*c*]пиримидин-3-онов **4a–c** (табл. 1). Мы предполагаем, что при смешении реагентов **1** и **2** имеет место N-карбамоилирование пиридинового кольца и образование соли **A**. По-видимому, этот процесс является равновесным, подтверждением чему служит появление и постепенное увеличение в спектрах ЯМР ^{19}F сигналов в области ~ -72 м. д.[8], интенсивность которых через 7–8 сут становится одинаковой с интенсивностью сигналов исходных изоцианатов (~ -80 м. д.). Прибавление к смеси органического основания приводит к созданию на цианометильной группе анионного центра, следствием атаки которого на электрофильную азотетиную связь является замыкание цикла. При нагревании реакционной смеси, по всей видимости, происходит смещение равновесия в сторону исходных реагентов и последующее C-карбамоилирование цианометильной группы с образованием интермедиатов типа **B**, которые затем циклизуются в **4a–c**.



a Ar = Ph; **b** Ar = 4-MeC₆H₄; **c** Ar = 4-MeOC₆H₄

Характеристики синтезированных соединений **3a–c**, **4a–c**, **6a–c**, **9a,b**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход*, % (метод)
		С	Н	N		
3a	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O	<u>60.79</u>	<u>3.09</u>	<u>13.40</u>	188–189	60
		60.57	3.18	13.24		
3b	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O	<u>61.37</u>	<u>3.61</u>	<u>12.81</u>	187–188	71
		61.63	3.65	12.68		
3c	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	<u>59.07</u>	<u>3.51</u>	<u>12.29</u>	185–186	74
		58.79	3.48	12.10		
4a	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O	<u>60.29</u>	<u>3.24</u>	<u>13.36</u>	230–231	44
		60.57	3.18	13.24		
4b	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O	<u>61.50</u>	<u>3.78</u>	<u>12.53</u>	228–229	46
		61.63	3.65	12.68		
4c	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	<u>59.92</u>	<u>3.54</u>	<u>11.94</u>	214–215	39
		58.79	3.48	12.10		
6a	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄	<u>68.20</u>	<u>4.21</u>	<u>14.03</u>	116–117	50 (А), 40 (Б)
		67.97	4.22	13.79		
6b	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₄	<u>68.47</u>	<u>4.69</u>	<u>13.41</u>	125–126	38
		68.56	4.56	13.33		
6c	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₄ O	<u>65.76</u>	<u>4.32</u>	<u>12.99</u>	156–157	43
		66.05	4.39	12.84		
9a	C ₁₀ H ₄ F ₃ N ₃ O	<u>50.36</u>	<u>1.54</u>	<u>17.70</u>	207–208	52 (А), 37 (Б) 41 (В), 30 (Г)
		50.22	1.69	17.57		
9b	C ₁₀ H ₄ Cl ₃ N ₃ O	<u>41.80</u>	<u>1.57</u>	<u>14.31</u>	220–221	56 (А), 47 (В)
		41.63	1.40	14.56		

* Соединения **3a–c**, **4a–c**, **6a–c**, **9a** перекристаллизованы из этанола; соединение **9b** – из смеси этанол–диоксан, 2 : 1.

Различия между структурами **3** и **4** фиксируются методами ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C спектроскопии (табл. 2, 3). В ИК спектрах соединений **3a–c** полосы группы C=O находятся в области 1732–1735 см⁻¹, а для **4a–c** они смещены в более низкочастотную область (1630–1634 и 1648–1650 см⁻¹), что может быть обусловлено ее участием в сопряжении с гексатриеновой системой связей. Более детальный анализ ИК спектров соединений **3a** и **4a** показал, что для первого в твердом виде наблюдаются полосы ν(C=O) при 1735, ν(C≡N) при 2195 и ν(N–H) при 3261 см⁻¹. В растворе в CH₂Cl₂ (c = 0.018 моль/л) частоты этих полос проявляются, соответственно, при 1733, 2199 и 3385 см⁻¹, т. е. изменению подвергается только полоса ν(N–H). При этом изменяется и ее форма, что, очевидно, обусловлено участием группы N–H в образовании в твердом виде межмолекулярных ассоциатов между неподеленной электронной парой узлового атома азота одной молекулы и протоном группы N–H другой. Группа C=O в таком процессе участия не принимает, поскольку в исходном растворе и в разбавленных, соответственно, в 4.5 и 13 раз ее интенсивность и частота остаются теми же, что и в твердом состоянии.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.	ИК спектр, ν , cm^{-1}		
			C=O	C \equiv N	N-H
3a	6.19–6.24 (1H, м, 7-H), 6.80 (1H, д, $J = 9.3$, 5-H), 7.09–7.15 (1H, м, 6-H), 7.42–7.53 (3H, м, H _{Ar}), 7.62 (2H, д, $J = 8.0$, H _{Ar}), 7.95 (1H, д, $J = 7.3$, 8-H), 9.84 (1H, с, NH)	-76.47	1735	2195	3261
3b	2.37 (1H, с, CH ₃), 6.30 (1H, м, 7-H), 6.79 (1H, д, $J = 9.4$, 5-H), 7.10–7.24 (1H, м, 6-H), 7.27 (2H, д, $J = 8.1$, H _{Ar}), 7.49 (2H, д, $J = 8.1$, H _{Ar}), 7.93 (1H, д, $J = 7.4$, 8-H), 9.78 (1H, с, NH)	-76.46	1732	2199	3259
3c	3.82 (3H, с, CH ₃ O), 6.38–6.50 (1H, м, 7-H), 6.82 (1H, д, $J = 9.4$, 5-H), 6.99–7.02 (2H, д, $J = 9.0$, H _{Ar}), 7.11–7.30 (1H, м, 6-H), 7.53 (2H, д, $J = 9.0$, H _{Ar}), 7.93 (1H, д, $J = 7.4$, 8-H), 9.76 (1H, с, NH)	-76.57	1734	2202	3276
4a	6.43–6.49 (1H, м, 7-H), 6.93–6.95 (1H, д, $J = 7.0$, 5-H), 7.09–7.12 (1H, д, $J = 9.0$, 8-H), 7.49–7.54 (1H, м, 6-H), 7.47–7.58 (3H, м, H _{Ar}), 7.62–7.66 (2H, м, H _{Ar}), 8.96 (1H, с, NH)	-75.69	1634, 1650	2210	3157
4b	2.41 (3H, с, CH ₃), 6.43–6.48 (1H, м, 7-H), 6.94 (1H, д, $J = 7.0$, 5-H), 7.09 (1H, д, $J = 9.1$, 8-H), 7.37 (2H, д, $J = 8.3$), 7.45–7.58 (1H, м, 6-H), 7.55 (2H, д, $J = 8.3$, H _{Ar}), 8.93 (1H, с, NH)	-75.89	1630, 1647	2210	3178
4c	3.84 (3H, с, CH ₃ O), 6.44–6.52 (1H, м, 7-H), 6.96 (1H, д, $J = 7.0$, 5-H), 7.05–7.17 (3H, 8-H + H _{Ar}), 7.46–7.55 (1H, м, 6-H), 7.59 (2H, д, $J = 8.5$, H _{Ar}), 8.92 (1H, с, NH)	-76.02	1632, 1648	2212	3163
6a*	2.31 (3H, с, CH ₃), 6.13–6.17 (1H, м, 7-H), 7.03–7.56 (1H, м, 5-H + 6-H + H _{Ar}), 7.70 (1H, $J = 7.2$, 8-H), 8.98 (1H, с, NH)	75.44		2197	3385
6b**	2.31 (6H, уш. с, CH ₃), 6.09–6.21 (1H, м, 7-H), 7.01–7.17 (6H, м, 5-H + 6-H + H _{Ar}), 7.42–7.55 (4H, м, H _{Ar}), 7.68 (1H, д, $J = 7.2$, 8-H), 8.95 (1H, с, NH)	-75.45		2198	3318
6c***	2.29 (3H, с, CH ₃), 3.75 (3H, с, CH ₃ O), 6.08–6.19 (1H, м, 7-H), 6.86–7.11 (6H, м, 5-H + 6-H + H _{Ar}), 7.42–7.45 (4H, м, H _{Ar}), 7.67 (1H, д, $J = 6.8$, 8-H), 8.93 (1H, с, NH)	-75.69		2190	3318
9a	7.91–7.96 (1H, м, 7-H), 8.19 (1H, д, $J = 8.5$, 5-H), 8.50–8.55 (1H, м, 6-H), 9.35 (1H, д, $J = 6.8$, 8-H)	-68.18	1709	2235	
9b	7.82–7.87 (1H, м, 7-H), 8.20 (1H, д, $J = 8.4$, 5-H), 8.43–8.48 (1H, м, 6-H), 9.27 (1H, д, $J = 6.9$, 8-H)		1714	2237	

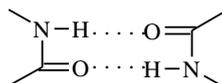
* $\nu_{\text{C=N}} 1665 \text{ cm}^{-1}$.** $\nu_{\text{C=N}} 1663 \text{ cm}^{-1}$.*** $\nu_{\text{C=N}} 1659 \text{ cm}^{-1}$.

Спектры ЯМР ^{13}C полученных соединений, δ , м. д. (J , Гц)

Со- еди- не- ние	$\text{C}_{(1)}$	$\text{C}_{(3)}$	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(4a)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(8)}$	$\text{C}\equiv\text{N}$	CF_3	CCl_3	C_{Ar}	$\text{C}_{\text{Ar}'}$	Другие сигналы
3a	146.93	63.66 (кв, $J = 29$)	68.00	148.09	119.44	136.21	108.50	128.98	117.49	125.38 (кв, $J = 292$)		136.60 (<i>i</i>) 127.31 (<i>o</i>) 128.64 (<i>m</i>) 129.11 (<i>p</i>)		
3b	146.86	63.46 (кв, $J = 29$)	68.18	147.91	119.38	135.96	108.32	128.84	117.38	125.30 (кв, $J = 290$)		133.63 (<i>i</i>) 138.52 (<i>o</i>) 129.06 (<i>m</i>) 127.10 (<i>p</i>)		20.50 (CH_3)
3c		63.66 (кв, $J = 29$)								125.40 (кв, $J = 290$)		128.47 (<i>i</i>) 128.67 (<i>o</i>) 113.83 (<i>m</i>) 159.45 (<i>p</i>)		55.23 (CH_3O)
4a	81.36 (кв, $J = 31$)	160.46	68.87	153.15	119.54	139.50	112.57	136.08	117.40	124.15 (кв, $J = 296$)		133.83 (<i>i</i>) 128.31 (<i>o</i>) 129.41 (<i>m</i>) 130.97 (<i>p</i>)		

4b	81.33 (кВ, $J = 31$)	160.55	68.86	153.09	119.48	139.46	112.49	136.00	117.39	124.17 (кВ, $J = 296$)	130.84 (<i>i</i>) 128.20 (<i>o</i>) 129.90 (<i>m</i>) 140.80 (<i>p</i>)	20.67 (CH ₃)	
4c	81.14 (кВ, $J = 30$)	160.39	69.22	152.87	119.46	138.75	111.87	135.48	116.87	124.01 (кВ, $J = 296$)	125.11 (<i>i</i>) 129.69 (<i>o</i>) 114.38 (<i>m</i>) 160.61 (<i>p</i>)	55.23 (CH ₃ O)	
6a	143.00	63.52 (кВ, $J = 27$)	69.16	148.37	119.92	133.53	107.94	130.22	118.04	124.77 (кВ, $J = 285$)	139.62 (<i>i</i>) 126.86 (<i>o</i>) 128.17 (<i>m</i>) 128.43 (<i>p</i>)	137.20 (<i>i</i>) 120.52 (<i>o</i>) 129.04 (<i>m</i>) 132.11 (<i>p</i>)	20.28 (CH ₃)
6b	142.95	63.33 (кВ, $J = 27.2$)	69.30	148.27	119.91	133.39	107.87	130.23	118.05	124.83 (кВ, $J = 285$)	136.67 (<i>i</i>) 126.76 (<i>o</i>) 128.72 (<i>m</i>) 137.87 (<i>p</i>)	137.27 (<i>i</i>) 120.44 (<i>o</i>) 129.02 (<i>m</i>) 132.05 (<i>p</i>)	20.44 (CH ₃) 20.26 (CH ₃)
9a	148.50	154.46 (кВ, $J = 34$)	81.10	149.36	123.16	143.78	123.16	133.05	112.90	154.46 (кВ, $J = 34$)			
9b	148.03	163.44	79.70	150.11	121.90	142.97	122.70	132.59	113.78		95.26		

Соединение **4a** в твердом состоянии характеризуется широкой полосой поглощения группы C=O при 1634 с высокочастотным плечом при 1650 см⁻¹. В области поглощения ν(N–H) имеется широкая полоса при 3157 см⁻¹. В растворе в CH₂Cl₂ (c = 0.018 моль/л) наблюдаются две полосы группы C=O (1641 и 1669 см⁻¹) и полоса группы N–H при 3390 см⁻¹, из которых полосы при 1669 и 3390 см⁻¹ являются полосами ν(C=O) и ν(N–H) мономерных молекул, что указывает на существование в твердом виде межмолекулярных ассоциатов с двумя водородными связями.



В спектрах ЯМР ¹H пиридо[1,2-с]пиримидин-1-онов **3a–c** показательными являются дублеты протонов 8-H в слабopольной части спектра (7.93–7.95 м. д.), что обусловлено дезэкранирующим влиянием карбонильной группы, а также синглеты протонов N–H при 9.76–9.84 м. д. Для пиридо[1,2-с]пиримидин-3-онов **4a–c** аналогичные сигналы 8-H и N–H смещены в сильное поле примерно на 0.9 м. д.

Сравнение спектров ЯМР ¹⁹F соединений **3a–c** и **4a–c** показывает, что сигналы группы CF₃, независимо от их местоположения в пиримидиновом цикле, резонируют в примерно одинаковом диапазоне (от –75 до –76 м. д.), хотя в системе связей C–C(CF₃)–N (**3a–c**) наблюдается сильнополюсный сдвиг (~0.5 м. д.) по сравнению с системой связей N–C(CF₃)–N (**4a–c**).

Спектры ЯМР ¹³C подтверждают циклическое строение продуктов реакции изоцианатов **1a–c** с 2-цианометилпиридином **2** и имеют отличительные особенности для каждого циклического изомера. Для соединений **3a–c** синглет атома C₍₁₎ (группа C=O) находится при 146, а кватреть атома C₍₃₎ – при 63 м. д. (J_{C-F} = 29 Гц). В то же время, для соединений **4a–c** атом C₍₁₎ проявляется как кватреть при 81 (J_{C-F} = 30–31 Гц), а атом C₍₃₎ (группа C=O) – синглет при 160 м. д.

Особенности молекулярной и кристаллической структуры соединения **4a** были также изучены методом РСА. Общий вид молекулы **4a** показан на рис. 1, основные длины связей и валентные углы приведены в табл. 4. Центральная бициклическая система N₍₁₎N₍₂₎C_(1–8) заметно непланарна – отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости достигают 0.323 Å. При этом цикл N₍₁₎C₍₂₎C_(5–8) плоский в пределах 0.032 Å, тогда как гетероцикл N₍₁₎N₍₂₎C_(1–4) имеет конформацию уплощенного *полукресла* (модифицированные параметры Кремера–Попла [9] S, θ и ψ составляют 0.48, 53.4 и 5.8° соответственно). В силу стерических условий бензольное кольцо C_(9–14) практически ортогонально бициклической системе – соответствующий двугранный угол составляет 84.4°. В кристалле молекулы соединения **4a** посредством водородных связей O_{(1)⋯H₍₂₎–N₍₂₎ (O_{(1)⋯N₍₂₎ 2.866(2), O_{(1)⋯H₍₂₎ 2.04(2) Å, O₍₁₎H₍₂₎N₍₂₎ 176.7(14)°) объединены в centrosymmetric димеры (рис. 2), что подтверждает приведенные выше результаты ИК спектральных исследований.}}}

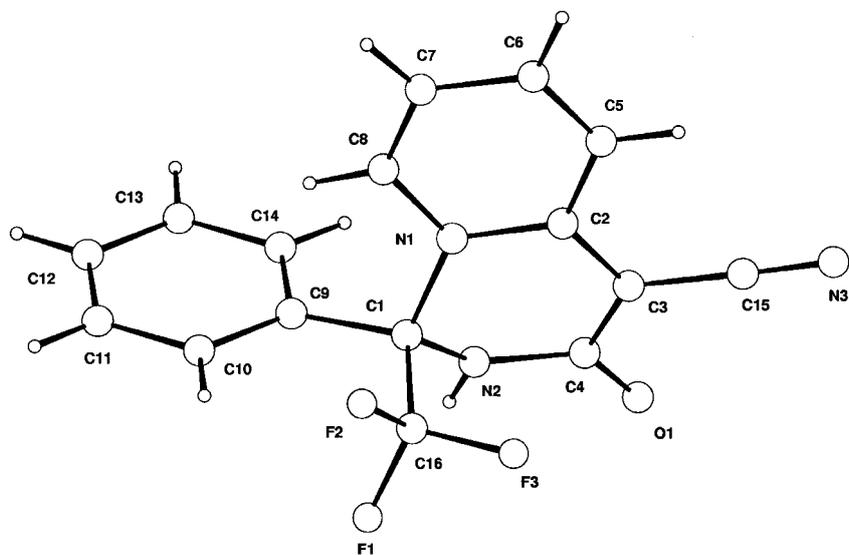


Рис. 1. Общий вид молекулы **4a** с нумерацией атомов

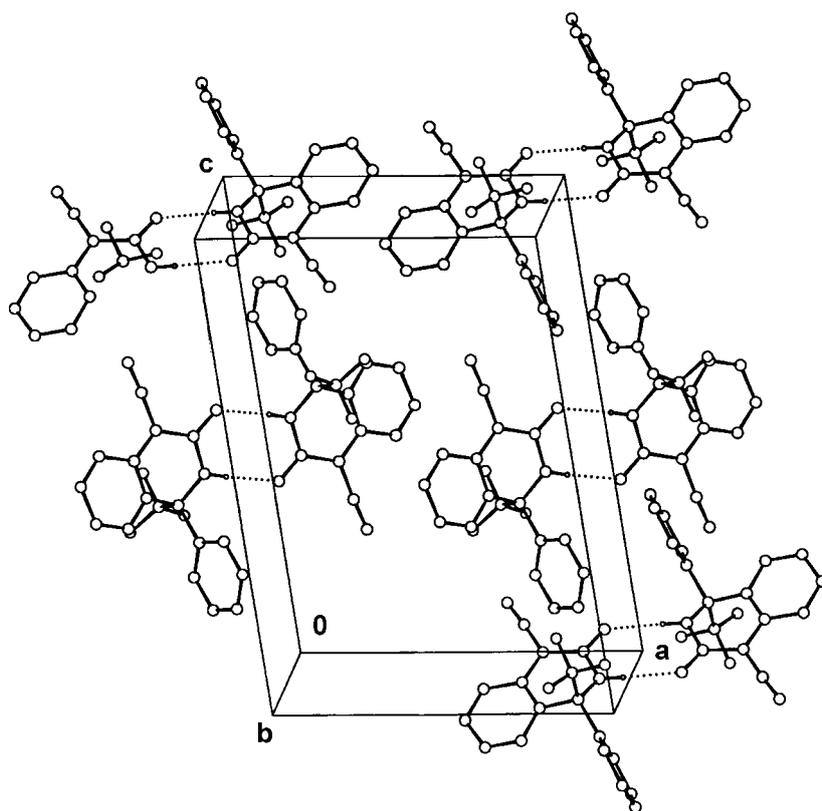
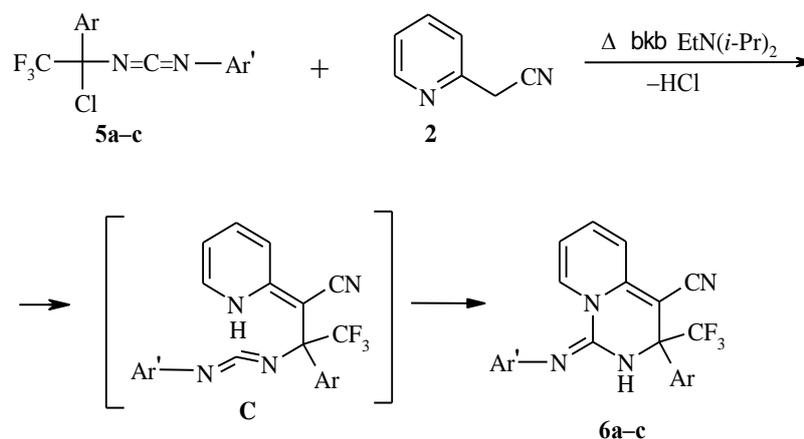


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **4a** (штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи $N_{(2)}H_{(2)} \cdots O_{(1)}$)

Длины связей (d) и валентные углы (ω) в молекуле соединения **4a**

Связь	$d, \text{Å}$	Угол	$\omega, \text{град.}$
O(1)–C(4)	1.234(2)	C(1)–N(1)–C(2)	119.57(13)
N(1)–C(1)	1.498(2)	C(2)–N(1)–C(8)	121.12(14)
N(1)–C(2)	1.379(2)	C(1)–N(2)–C(4)	124.13(13)
N(1)–C(8)	1.379(2)	N(1)–C(1)–N(2)	108.98(13)
N(2)–C(1)	1.437(2)	N(1)–C(2)–C(3)	119.67(14)
N(2)–C(4)	1.372(2)	N(1)–C(2)–C(5)	116.77(15)
C(2)–C(3)	1.396(2)	C(2)–C(3)–C(4)	121.00(14)
C(2)–C(5)	1.422(2)	N(2)–C(4)–C(3)	115.49(14)
C(3)–C(4)	1.436(2)	C(2)–C(5)–C(6)	121.47(16)
C(5)–C(6)	1.354(3)	C(5)–C(6)–C(7)	119.66(16)
C(6)–C(7)	1.408(3)	C(6)–C(7)–C(8)	119.32(16)
C(7)–C(8)	1.343(3)	N(1)–C(8)–C(7)	121.36(16)

Иминоаналоги 1-хлоралкилизотиоцианатов **1a–c** – 1-хлоралкилкарбодиимиды **5a–c** – являются системами с менее электрофильной гетерокумуленовой группой и более выраженными электрофильными свойствами α -углеродного атома. Это существенно сказывается и на характере их взаимодействия с 2-цианометилпиридином **2**.

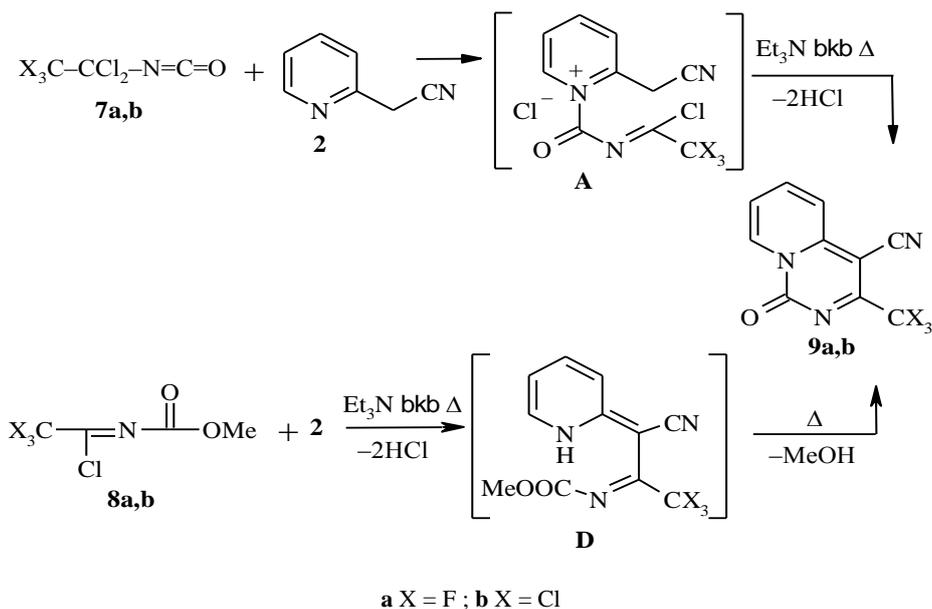


a Ar = Ph, Ar' = 4-MeC₆H₄; **b** Ar = Ar' = 4-MeC₆H₄; **c** Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar' = 4-MeC₆H₄

Установлено, что при 10 ч нагревании реагентов **5a–c** и **2** в кипящем бензоле получаются не аналоги соединений **4**, а аналоги соединений **3** – 1-имино-1H-пиридо[1,2-*c*]пиридинны **6a–c** (см. табл. 1). Наиболее вероятно, что в данном случае первоначально происходит образование продуктов C-алкилирования **C**, которые затем внутримолекулярно циклизуются в **6a–c**. Наличие в спектрах ЯМР ¹H соединения **6a** (см. табл. 2) дублетных сигналов протонов 8-H в интервале 7.67–7.70, а в спектрах ЯМР ¹³C (см. табл. 3) соединения **6a, b** квартетов атомов C₍₃₎ при 63 м. д. ($J_{\text{C-F}} = 27$ Гц) надежно подтверждает предложенную структуру.

При исследовании реакции карбодиимидов **5** с 2-цианометилпиридином **2** в присутствии органического основания положительный результат был получен только при применении в качестве основания N-этил-N,N-диизопропиламина. На примере карбодиимида **5a** показано, что при использовании указанного основания он также реагирует с пиридином **2** по приведенной выше схеме с образованием соединения **6a** с выходом 40%.

С целью синтеза негидрированных аналогов пиридо[1,2-*c*]пиримидинов **3** и **4** было исследовано взаимодействие 2-цианометилпиридина **2** с 1,1-дихлоралкилизотиоцианатами **7a,b** и N-(1-хлор-2,2,2-тригалогенэтилен)-O-метилуретанами **8a,b** в различных экспериментальных условиях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что независимо от характера реагентов **7** и **8**, а также условий реакции образуется один тип соединений – 3-тригалогенметил-1H-пиридо[1,2-*c*]пиримидин-1-оны **9a,b** (см. табл. 1–3). Логично предположить, что благодаря более сильным электрофильным свойствам гетерокумуленовой группы изотиоцианатов **7a,b** по сравнению с изотиоцианатами **1a–c** вначале образуются более устойчивые пиридиновые соли типа **A**, которые под действием основания или температуры дегидрохлорируются в циклическую систему **9**. N-(1-Хлорэтилен)уретаны **8a,b** реагируют с нитрилом **2** по схеме C-иминоалкилирования с образованием на первой стадии интермедиатов **D**, внутримолекулярная конденсация которых также приводит к гетероциклу **9**.



В ИК спектрах пиридо[1,2-*c*]пиримидинов **9a,b** имеются полосы поглощения групп C=O при 1709–1714 см⁻¹. Наличие в спектрах ЯМР ¹H дублета 8-H в области 9.27–9.35 м. д. согласуется с литературными данными [6], а в спектрах ЯМР ¹³C сигналов атомов C₍₁₎ (группа C=O) при 148 м. д. соответствует таковым для гидрированных аналогов **3a–c**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в таблетках KBr (для соединений **3a** и **4a** также в растворе CH_2Cl_2). Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F растворов в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-\text{CCl}_4$, 2:1, и ЯМР ^{13}C растворов в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ получены на спектрометре Varian-Gemini (300, 188, 75 МГц соответственно), внутренние стандарты TMC (^1H , ^{13}C) и CCl_3F (^{19}F).

Исходные 1-хлоралкилизотиоцианаты **1a-c** получены по методу [10], 1-хлоралкилкарбодимиды **5a-c** – [11], 1,1-дихлоралкилизотиоцианаты **7a,b** – [12, 13], N-(1-хлорэтилиден)-уретаны **8a,b** – [14].

3-Арил-3-трифторметил-4-циано-2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-оны (3a-c). К раствору 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** в 5 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 3 ммоль изоцианата **1a-c** в 15 мл бензола, а затем через 30 мин 0.31 г (3.1 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч, оставляют на 24 ч, а затем фильтруют. Осадок промывают водой и сушат. Фильтрат упаривают, к маслообразному остатку прибавляют 1 мл гексана, 10 мл *i*-PrOH и нагревают до кипения. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывают, объединяют с первой порцией осадка и кристаллизуют.

1-Арил-1-трифторметил-4-циано-2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-3-оны (4a-c). Смесь 3 ммоль изоцианата **1a-c** и 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** в 20 мл бензола нагревают при кипении 20 ч. Растворитель упаривают, к остатку прибавляют 6 мл этанола, нагревают до кипения и охлаждают. Образовавшийся осадок фильтруют и сушат.

1-Арилимино-3-арил-3-трифторметил-4-циано-2,3-дигидро-1H-пиридо[1,2-c]пиримидины (6a-c). А. Смесь 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** и 3 ммоль карбодимиды **5a-c** в 20 мл бензола нагревают при кипении в течение 10 ч. Растворитель упаривают, остаток очищают кристаллизацией.

Б. К раствору 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** в 5 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 0.974 г (3 ммоль) карбодимиды **5a** в 15 мл бензола, а затем через 30 мин 0.4 г (3.1 ммоль) N-этил-N,N-диизопропиламина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч, оставляют на 96 ч, а затем фильтруют. Фильтрат упаривают, к маслообразному остатку прибавляют 4 мл этанола и нагревают до кипения. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывают.

3-Тригалогенметил-4-циано-1H-пиридо[1,2-c]пиримидин-1-оны (9a,b). А. К раствору 0.295 г (2.5 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** в 5 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 2.5 ммоль изоцианата **7a,b** в 5 мл бензола, а затем через 30 мин добавляют по каплям раствор 0.505 г (5 ммоль) триэтиламина в 5 мл бензола, перемешивают 3 ч и оставляют на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют.

Б. Смесь 0.295 г (2.5 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** и 2.5 ммоль изоцианата **7a** в 15 мл бензола нагревают при кипении 15 ч. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют.

В. К раствору 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** в 5 мл толуола прибавляют при перемешивании смесь 3 ммоль уретана **8a,b** и 0.303 г (3 ммоль) триэтиламина в 10 мл толуола. Через 3 ч отфильтровывают осадок солянокислого триэтиламина, фильтрат оставляют на 3–4 дня при комнатной температуре (в случае уретана **8b**) или кипятят 3 ч (в случае уретана **8a**). Затем растворитель упаривают, остаток очищают кристаллизацией.

Г. Смесь 0.354 г (3 ммоль) 2-цианометилпиридина **2** и 3 ммоль уретана **8a** в 15 мл бензола нагревают при кипении 12 ч. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 4a с линейными размерами $0.25 \times 0.31 \times 0.53$ мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, отношение скоростей сканирования $2\theta/\omega = 1.2$, $\theta_{\text{max}} = 70^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 14$, $0 \leq k \leq 7$, $-21 \leq l \leq 21$). Всего было собрано 2951 отражение, из которых 2560 являются симметрически независимыми ($R_{\text{int}} = 0.01$). Кристаллы соединения **4a** моноклинные, $a = 12.120(10)$, $b = 6.320(6)$, $c = 17.692(11)$ Å, $\beta = 94.84(6)^\circ$, $V = 1350.5$ Å³, $M = 317.27$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.56$ г/см³, $\mu = 10.8$ см⁻¹, $F(000) = 650.3$, пространственная группа $P2_1/c$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [15]. В уточ-

нении использовано 2325 отражений с $I > 3(I)$ (248 уточняемых параметров, число отражений на параметр 9.4). Все атомы водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Учет поглощения в кристалле выполнен по методу азимутального сканирования [16]. При уточнении использована весовая схема Чебышева [17] с параметрами: 2.46, -0.74, 0.67, -1.16 и -0.10. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.044$ и $R_w = 0.044$, GOF = 0.953. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.26 и -0.30 е/Å³. Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (№. CCDC 178183).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. В. Вовк, Дис. докт. хім. наук, Київ, 1994.
2. А. Д. Саница, Л. О. Небогатова, С. В. Бонадык, *ЖОрХ*, **14**, 522 (1978).
3. М. В. Вовк, В. В. Пироженок, *ХГС*, 96 (1994).
4. Н. Н. Зобова, Н. Р. Рубинова, Б. А. Арбузов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2608 (1975).
5. P. Molina, A. Lorenzo, E. Allet, *Tetrahedron*, **48**, 4601 (1992).
6. P. Molina, E. Allet, A. Lorenzo, P. Lopez-Cremades, I. Rioja, A. Ubeda, M. C. Terencio, M. J. Alcoroz, *J. Med. Chem.*, **44**, 1011 (2001).
7. R. J. Chorvat, K. A. Prodon, G. W. Adelstein, *J. Med. Chem.*, **28**, 1285 (1985).
8. В. Н. Фетюхин, М. В. Вовк, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **19**, 1232 (1983).
9. Н. С. Зефиоров, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
10. В. Н. Фетюхин, А. С. Корецкий, В. И. Горбатенко, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **13**, 271 (1977).
11. В. И. Горбатенко, В. Н. Фетюхин, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **12**, 2472 (1976).
12. В. И. Горбатенко, Ю. И. Матвеев, М. Н. Герцюк, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **20**, 2543 (1984).
13. В. И. Бойко, М. Н. Герцюк, Л. И. Самарай, *ЖОрХ*, **24**, 451 (1988).
14. Л. И. Самарай, В. И. Бойко, М. Н. Герцюк, *ЖОрХ*, **26**, 745 (1990).
15. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *Crystals*, Is.10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.
16. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. Scott, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
17. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: mvovk@i.com.ua

Поступило в редакцию 19.04.2002