

Е. А. Сидорова, Е. С. Костенко, И. С. Арустамова,  
Е. А. Кайгородова, Л. Д. Коношкин<sup>а\*</sup>

ЗАМЕЩЁННЫЕ 2-АМИНОНИКОТИНАМИДЫ В СИНТЕЗЕ  
ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНОВ, 2,3-ДИГИДРОПИРИДО-  
[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНОВ И 11b,12-ДИГИДРОПИРИДО-  
[2',3':4,5]ПИРИМИДО[2,1-*a*]ИЗОИНДОЛ-5,7-ДИОНОВ

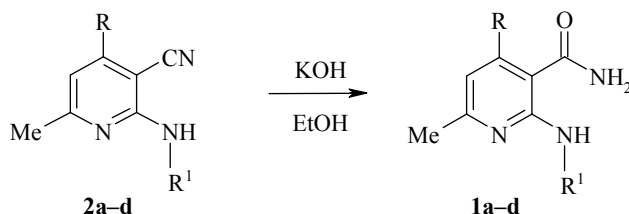
Изучены реакции 2-аминоникотинамидов с триэтилортоформиатом, хлорангидридами карбоновых кислот, альдегидами и 2-формилбензойной кислотой. В результате получены пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны, 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны и 5,7,11b,12-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-5,7-дионы.

**Ключевые слова:** 2-аминоникотинамиды, 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны, пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны, 5,7,11b,12-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-5,7-дионы, гетероциклизация.

Интерес к аннелированным пиридинам обусловлен широким спектром их практического применения. Эти соединения используются в качестве лекарственных препаратов, например, 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны известны как диуретические агенты [1–4]. Конденсированные пиридины также применяются в качестве средств защиты растений [5], в органическом синтезе [6]. В литературе описан синтез 2-замещенных 1-фенилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-онов с невысокими выходами взаимодействием 2-(фениламино)никотинамидов с уксусным ангидридом [7, 8]. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза новых пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-онов.

Для получения 2-аминоникотинамидов **1a–d** использовались соответствующие никотинонитрилы **2a–d** (схема 1). Синтез нитрилов **2a–c** описан в работах [9, 10], соединения **2d** – в экспериментальной части. При кипячении нитрилов **2a–d** в 20% этанольном растворе KOH образуются 2-аминоникотинамиды **1a–d** с выходами выше 75% (табл. 1).

Схема 1

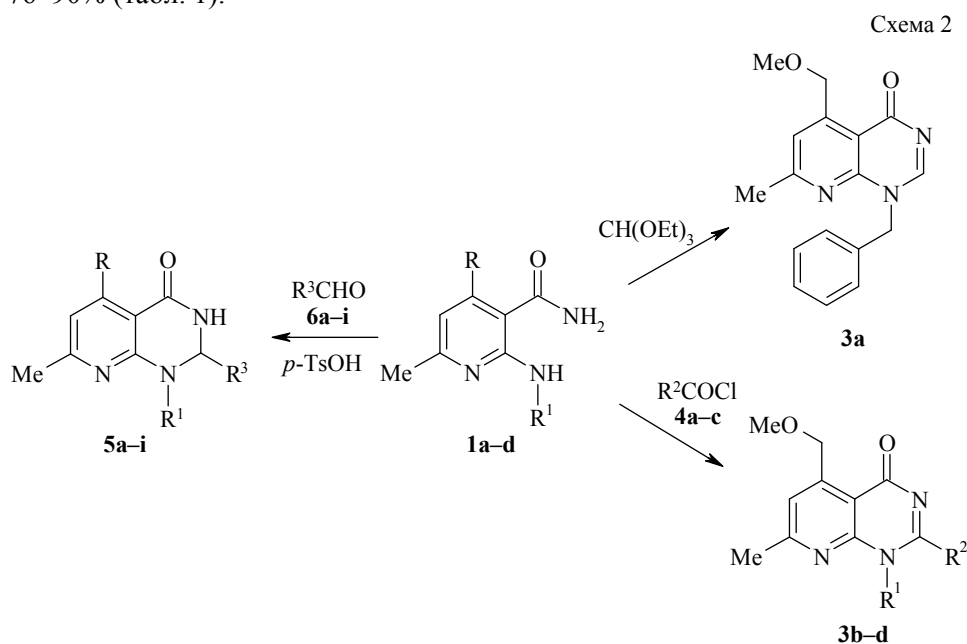


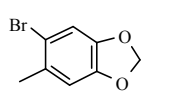
1,2 a R = Me, b–d R = MeOCH<sub>2</sub>; a, b R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, c R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Соединения **1a–d** – бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. В ИК спектрах соединений **1a–d** по сравнению со спектрами исходных нитрилов **2a–d** исчезают полосы поглощения нитрильной группы и появляются характерные полосы поглощения карбонильной группы амида при 1640–1630 см<sup>-1</sup> (табл. 2). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1a–d** наблюдается расщепление сигналов атомов водорода группы NH<sub>2</sub>, по-видимому, обусловленное разницей пространственного окружения протонов NH-*anti* и NH-*sin* (табл. 3).

Взаимное расположение аминной и амидной групп 2-аминоникотинамидов **1** обуславливает их перспективность для построения конденсированных гетероциклических систем. Соединения **1a–d** использованы для аннелирования частично гидрированного пиримидинового цикла к пиридиновому по схеме [NC<sub>3</sub>N + C]. При этом в роли одноуглеродного компонента могут выступать хлорангидриды карбоновых кислот, триэтилортоформиат, а также альдегиды (схема 2).

Так, кипячение никотинамида **1b** в триэтилортоформате приводит к образованию незамещенного по положению 2 пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-она **3a** с выходом 57%. Пиридопиримидиноны **3b–d** получены взаимодействием соединений **1b,c** с хлорангидридами карбоновых кислот **4a–c** при кипячении в диоксане. Выходы продуктов **3b–d** составляют 76–90% (табл. 1).



**5 a** R = Me, **b–i** R = MeOCH<sub>2</sub>; **3b,c**, **5a–g** R<sup>1</sup> = PhCH<sub>2</sub>, **3d** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**5h,i** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3b**, **4a** R<sup>2</sup> = Et, **3c**, **4b** R<sup>2</sup> = *n*-Bu, **3d**, **4c** R<sup>2</sup> = *i*-Bu; **5,6 a** R<sup>3</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**b** R<sup>3</sup> = циклогексил, **c** R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R<sup>3</sup> = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **e** R<sup>3</sup> = ,  
**f** R<sup>3</sup> = пиридин-3-ил, **g** R<sup>3</sup> = 5-метилфуран-2-ил, **h** R<sup>3</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R<sup>3</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

В ИК спектрах соединений **3a–d** по сравнению со спектрами исходных никотинамидов **1b,c** исчезают полосы поглощения валентных колебаний связей N–H аминной и амидной групп и появляется интенсивная полоса поглощения валентных колебаний связи C=N в области 1600–1595 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **3a** сигнал протона пиримидинового цикла проявляется в виде синглета при 8.84 м. д. В спектрах соединений **3b–d** отсутствуют сигналы NH протонов аминной и амидной групп, имеющих в спектрах исходных аминоникотинамидов **1b,c**, и появляются сигналы протонов заместителя R<sup>2</sup> в характерных для них областях (табл. 3).

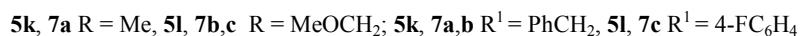
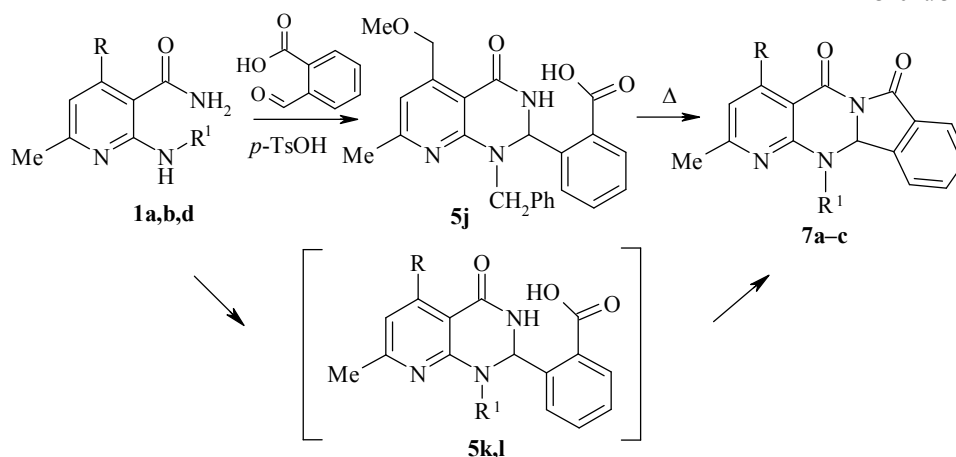
2,3-Дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-оны **5a–i** синтезированы с выходами 59–92% взаимодействием соединений **1a,b,d** с альдегидами **6a–i** в толуоле с использованием каталитических количеств *p*-TsOH при азеотропной отгонке воды (табл. 1).

ИК спектры 2,3-дигидропиридопиримидинов **5** в отличие от спектров пиридопиримидинов **3** содержат полосу поглощения группы NH в области 3190–3120 см<sup>-1</sup>. Образование дигидропиридопиримидинового цикла соединений **5** подтверждается наличием в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналов метинового и NH-протонов в областях 4.37–6.63 и 8.23–9.02 м. д., соответственно, и спин-спиновым взаимодействием между ними ( $J = 2.0–5.2$  Гц), а также появлением сигналов протонов заместителя R<sup>3</sup> (табл. 3).

Логично было бы предположить, что при взаимодействии 2-аминоникотинамидов **1a,b,d** с 2-формилбензойной кислотой образуются не только 2-(4-оксо-1,2,3,4-тетрапиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)бензойные кислоты **5j,k,l**, но и продукты их гетероциклизации – 5,7,11b,12-тетрагидропиридо[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-5,7-дионы **7a–c** (схема 3). Действительно, на примере никотинамида **1b** обнаружено, что при введении в реакцию с ним 2-формилбензойной кислоты в условиях, описанных выше для других альдегидов, в реакционной смеси наряду с кислотой **5j** присутствует пиридопиримидоизоиндол **7b**, при этом их соотношение зависит от времени проведения реакции.

Экспериментально найдены условия синтеза индивидуальных соединений **5j** и **7b**. Промежуточное соединение **5j** накапливается в реакционной смеси в достаточных для выделения количествах при кипячении в течение 5 ч.

Схема 3



Т а б л и ц а 1

## Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>1a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>70.49</u>	<u>6.65</u>	<u>16.61</u>	151–152	84
		70.56	6.71	16.46		
<b>1b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.27</u>	<u>6.78</u>	<u>14.78</u>	127–128	81
		67.35	6.71	14.73		
<b>1c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.81</u>	<u>6.37</u>	<u>13.99</u>	145–146	87
		63.77	6.36	13.94		
<b>1d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.34</u>	<u>5.59</u>	<u>14.45</u>	140–141	75
		62.27	5.57	14.52		
<b>2d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>66.44</u>	<u>5.16</u>	<u>15.41</u>	123–124	81
		66.41	5.20	15.49		
<b>3a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.05</u>	<u>5.73</u>	<u>14.28</u>	157–158	57
		69.14	5.80	14.23		
<b>3b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.44</u>	<u>6.61</u>	<u>13.06</u>	134–135	76
		70.57	6.55	12.99		
<b>3c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.00</u>	<u>7.15</u>	<u>12.03</u>	148–149	90
		71.77	7.17	11.96		
<b>3d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.70</u>	<u>6.89</u>	<u>11.51</u>	148–149	80
		68.64	6.86	11.44		
<b>5a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>62.63</u>	<u>4.81</u>	<u>9.89</u>	203–204	59
		62.57	4.77	9.95		
<b>5b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.67</u>	<u>7.93</u>	<u>11.20</u>	180–181	92
		72.79	7.70	11.07		
<b>5c</b>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.20</u>	<u>6.41</u>	<u>10.78</u>	167–168	90
		74.39	6.50	10.84		
<b>5d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.57</u>	<u>4.69</u>	<u>9.56</u>	164–165	69
		62.45	4.79	9.50		
<b>5e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>57.99</u>	<u>4.51</u>	<u>8.35</u>	184–185	76
		58.08	4.47	8.47		
<b>5f</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.44</u>	<u>5.98</u>	<u>14.91</u>	174–175	77
		70.57	5.92	14.96		
<b>5g</b>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.07</u>	<u>6.12</u>	<u>11.11</u>	133–134	67
		70.01	6.14	11.13		
<b>5h</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.78</u>	<u>4.81</u>	<u>10.71</u>	165–166	65
		66.83	4.84	10.63		
<b>5i</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.87</u>	<u>5.51</u>	<u>10.43</u>	166–167	70
		67.80	5.44	10.31		
<b>5j</b>	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.91</u>	<u>5.59</u>	<u>10.13</u>	240–241	66
		69.05	5.55	10.07		
<b>7a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.88</u>	<u>5.15</u>	<u>11.44</u>	208–209	70
		74.78	5.18	11.37		
<b>7b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.14</u>	<u>5.32</u>	<u>10.59</u>	190–191	79
		72.17	5.30	10.52		
<b>7c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.55</u>	<u>4.52</u>	<u>10.37</u>	175–176	74
		68.48	4.50	10.42		

## ИК и масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Масс-спектр, $m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)
<b>1a</b>	3400, 3200 (NH), 1635 (C=O)	255 $[\text{M}]^+$ (4.5), 238 (16), 237 (82), 236 (48), 209 (15), 132 (36), 107 (35), 106 (100), 91 (98)
<b>1b</b>	3400, 3375, 3185 (NH), 1630 (C=O)	285 $[\text{M}]^+$ (7.5), 253 (44), 236 (16), 208 (28), 176 (30), 133 (20), 106 (37), 91 (100)
<b>1c</b>	3370, 3270, 3150 (NH), 1640 (C=O)	302 (15), 301 $[\text{M}]^+$ (99), 284 (91), 283 (63), 269 (100), 268 (36), 253 (22), 252 (21), 226 (33), 107 (44)
<b>1d</b>	3295, 3190 (NH), 1640 (C=O)	290 (16), 289 $[\text{M}]^+$ (98), 273 (17), 272 (100), 271 (37), 258 (16), 257 (68), 214 (70), 213 (34), 95 (25)
<b>2d</b>	3375 (NH), 2190 (C≡N)	272 (16), 271 $[\text{M}]^+$ (100), 270 (65), 240 (58), 239 (39), 238 (34), 95 (19)
<b>3a</b>	1630 (C=O), 1600 (C=N)	295 $[\text{M}]^+$ (12), 280 (17), 204 (8), 91 (100)
<b>3b</b>	1640 (C=O), 1595 (C=N)	323 $[\text{M}]^+$ (13), 308 (12), 232 (10), 91 (100)
<b>3c</b>	1620 (C=O), 1600 (C=N)	351 $[\text{M}]^+$ (12), 336 (15), 260 (7), 91 (100)
<b>3d</b>	1620 (C=O), 1600 (C=N)	367 $[\text{M}]^+$ (20), 352 (100), 310 (21), 226 (23), 198 (15), 149 (21), 121 (16)
<b>5a</b>	3170 (NH), 1650 (C=O)	423, 421 $[\text{M}]^+$ (3), 209 (43), 107 (25), 91 (100)
<b>5b</b>	3120 (NH), 1660 (C=O)	379 $[\text{M}]^+$ (2), 297 (19), 296 (100), 91 (54)
<b>5c</b>	3185 (NH), 1660 (C=O)	387 $[\text{M}]^+$ (16), 355 (2), 296 (14), 210 (15), 91 (100)
<b>5d</b>	3185 (NH), 1655 (C=O)	443 $[\text{M}]^+$ (2), 441 $[\text{M}]^+$ (3), 210 (11), 91 (100)
<b>5e</b>	3165 (NH), 1660 (C=O)	497, 495 $[\text{M}]^+$ (47), 482 (32), 480 (34), 452 (20), 450 (20), 296 (67), 253 (29), 210 (37), 91 (100)
<b>5f</b>	3180 (NH), 1660 (C=O)	374 $[\text{M}]^+$ (16), 359 (8), 296 (13), 210 (18), 91 (100)
<b>5g</b>	3175 (NH), 1630 (C=O)	377 $[\text{M}]^+$ (4), 210 (9), 91 (100)
<b>5h</b>	3190 (NH), 1670 (C=O)	395 $[\text{M}]^+$ (18), 380 (8), 273 (16), 272 (100), 271 (27), 257 (44), 214 (50), 213 (26), 122 (24), 95 (54)
<b>5i</b>	3190 (NH), 1650 (C=O)	407 $[\text{M}]^+$ (28), 392 (8), 273 (18), 272 (100), 271 (25), 257 (38), 214 (35), 213 (17), 95 (10)
<b>5j</b>	3205 (NH), 1670, 1620 (C=O)	417 $[\text{M}]^+$ (1), 326 (8), 133 (12), 105 (7), 91 (100)
<b>7a</b>	1730, 1640 (C=O)	369 $[\text{M}]^+$ (26), 238 (15), 237 (79), 210 (17), 209 (60), 107 (47), 106 (21), 91 (100)
<b>7b</b>	1725, 1645 (C=O)	399 $[\text{M}]^+$ (8), 267 (12), 210 (10), 91 (100)
<b>7c</b>	1765, 1665 (C=O)	403 $[\text{M}]^+$ (62), 388 (50), 272 (100), 257 (50), 214 (49), 213 (29), 132 (39), 104 (38), 95 (41)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>1a</b>	2.20 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 2.23 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 4.53 (2H, д, $J = 5.8$ , NCH <sub>2</sub> ); 6.30 (1H, т, $J = 5.8$ , NH); 6.43 (1H, с, H-5); 7.20 (1H, т, $J = 7.0$ , H-4 Ph); 7.28–7.35 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.57, 7.63 (2H, два с, CONH <sub>2</sub> )
<b>1b</b>	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.28 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.38 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 4.56 (2H, д, $J = 5.8$ , NCH <sub>2</sub> ); 6.49 (1H, с, H-5); 6.60 (1H, т, $J = 5.8$ , NH); 7.20 (1H, т, $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.29 (2H, т, $J = 7.2$ , H-3,5 Ph); 7.33 (2H, д, $J = 7.2$ , H-2,6 Ph); 7.50, 7.66 (2H, два с, CONH <sub>2</sub> )
<b>1c</b>	2.32 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.32 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.72 (3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ); 4.47 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 6.70 (1H, с, H-5); 6.85 (2H, д, $J = 9.0$ , H-3,5 Ar); 7.51 (2H, д, $J = 9.0$ , H-2,6 Ar); 7.77, 7.88 (2H, два с, CONH <sub>2</sub> ); 8.32 (1H, с, NH)
<b>1d</b>	2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.31 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.46 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 6.76 (1H, с, H-5); 7.09 (2H, т, $J = 8.9$ , H-3,5 Ar); 7.64 (2H, д, $J = 5.0$ , $J = 8.9$ , H-2,6 Ar); 7.78, 7.90 (2H, два с, CONH <sub>2</sub> ); 8.48 (1H, с, NH)
<b>2d</b>	2.36 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.38 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.50 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 6.85 (1H, с, H-5); 7.13 (2H, т, $J = 8.9$ , H-3,5 Ar); 7.59 (2H, д, $J = 5.0$ , $J = 8.9$ , H-2,6 Ar); 9.0 (1H, с, NH)
<b>3a</b>	2.57 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.46 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.97 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 5.47 (2H, с, NCH <sub>2</sub> ); 7.27 (1H, т, $J = 7.3$ , H-4 Ph); 7.33 (2H, т, $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.41 (2H, д, $J = 7.3$ , H-2,6 Ph); 7.49 (1H, с, H-6); 8.84 (1H, с, H-2)
<b>3b</b>	1.11 (3H, т, $J = 7.3$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.75 (2H, к, $J = 7.3$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.49 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.05 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 5.79 (2H, уш. с, NCH <sub>2</sub> ); 7.13 (2H, д, $J = 7.3$ , H-2,6 Ph); 7.27 (1H, т, $J = 7.3$ , H-4 Ph); 7.33 (2H, т, $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.52 (1H, с, H-6)
<b>3c</b>	0.79 (3H, т, $J = 7.5$ , (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.22–1.30 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.54–1.62 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.53 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.71 (2H, т, $J = 7.5$ , CH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ); 3.49 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.05 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 5.80 (2H, уш. с, NCH <sub>2</sub> ); 7.14 (2H, д, $J = 7.4$ , H-2,6 Ph); 7.27 (1H, т, $J = 7.4$ , H-4 Ph); 7.34 (2H, т, $J = 7.4$ , H-3,5 Ph); 7.52 (1H, с, H-6)
<b>3d</b>	0.82 (6H, д, $J = 6.8$ , 2CH <sub>3</sub> ); 2.14 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.22 (2H, д, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.34 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.48 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.86 (3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ); 5.06 (2H, с, CH <sub>2</sub> O); 7.11 (2H, д, $J = 8.9$ , H-3,5 Ar); 7.33 (2H, д, $J = 8.9$ , H-2,6 Ar); 7.44 (1H, с, H-6)
<b>5a</b>	2.28 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2.49 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 4.07, 5.58 (2H, два д, $J = 15.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 5.64 (1H, д, $J = 4.6$ , H-2); 6.47 (1H, с, H-6); 7.16 (2H, д, $J = 8.5$ , H-3',5' Ar); 7.26 (1H, м, H-4 Ph); 7.31–7.35 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.55 (2H, д, $J = 8.5$ , H-2',6' Ar); 8.63 (1H, д, $J = 4.6$ , NH)
<b>5b</b>	0.80–1.10 (5H, м, H <sub>ax</sub> -2–6 циклогексил); 1.40–1.67 (6H, м, H <sub>eq</sub> -1–6, циклогексил); 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.37 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.25, 5.54 (2H, два д, $J = 15.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.37 (1H, т, $J = 5.2$ , H-2); 4.75, 4.88 (2H, два д, $J = 16.7$ , CH <sub>2</sub> O); 6.69 (1H, с, H-6); 7.23 (1H, м, H-4 Ph); 7.29–7.33 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 8.23 (1H, д, $J = 5.2$ , NH)
<b>5c</b>	2.26 (3H, с, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.36 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.00, 5.60 (2H, два д, $J = 15.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.77, 4.89 (2H, два д, $J = 16.8$ , CH <sub>2</sub> O); 5.58 (1H, уш. с, H-2); 6.80 (1H, с, H-6); 7.09 (2H, д, $J = 8.2$ H-3',5' Ar); 7.13 (2H, д, $J = 8.2$ , H-2',6' Ar); 7.26 (1H, м, H-4 Ph); 7.31–7.34 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 8.52 (1H, уш. с, NH)
<b>5d</b>	2.35 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.36 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.24, 5.50 (2H, два д, $J = 15.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.74, 4.87 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 5.79 (1H, д, $J = 4.4$ , H-2); 6.83 (1H, с, H-6); 7.14 (1H, д, $J = 2.1$ , $J = 8.4$ , H-6' Ar); 7.25 (1H, м, H-4 Ph); 7.30–7.34 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.45 (1H, д, $J = 2.1$ , H-2' Ar); 7.60 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5' Ar); 8.75 (1H, д, $J = 4.4$ , NH)

1	2
<b>5e</b>	2.34 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.36 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.96, 5.46 (2H, два д, $J = 15.8$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.84–4.92 (2H, м, CH <sub>2</sub> O); 5.95 (1H, д, $J = 3.7$ , H-2); 6.05 (2H, д, $J = 8.5$ , OCH <sub>2</sub> O); 6.69 (1H, c, H-6); 6.84 (1H, c, H-6' Ar); 7.16 (1H, c, H-3' Ar); 7.18–7.26 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.28–7.32 (2H, м, H-3,5 Ph); 8.51 (1H, уш. c, NH)
<b>5f</b>	2.31 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.36 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.20, 5.52 (2H, два д, $J = 15.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.75, 4.89 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 5.82 (1H, д, $J = 4.4$ , H-2); 6.83 (1H, c, H-6); 7.26 (1H, м, H-4 Ph); 7.30–7.35 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.37 (1H, д, д, $J = 4.8$ , $J = 8.0$ , H-5' Py); 7.60 (1H, д, т, $J = 2.0$ , $J = 8.0$ , H-4' Py); 8.42 (1H, д, $J = 2.3$ , H-2' Py); 8.52 (1H, д, д, $J = 1.6$ , $J = 4.8$ , H-6' Py); 8.77 (1H, д, $J = 4.4$ , NH)
<b>5g</b>	2.16 (3H, c, CH <sub>3</sub> Fur); 2.32 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.38 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.19, 5.50 (2H, два д, $J = 15.5$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.79, 4.90 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 5.55 (1H, д, $J = 4.7$ , H-2); 5.96 (1H, д, $J = 3.1$ , H Fur); 6.03 (1H, д, $J = 3.1$ , H Fur); 6.83 (1H, c, H-6); 7.27 (1H, м, H-4 Ph); 7.33–7.38 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 8.58 (1H, д, $J = 4.7$ , NH)
<b>5h</b>	2.28 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.33 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.72, 4.92 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 6.12 (1H, д, $J = 4.4$ , H-2); 6.94 (1H, c, H-6); 7.12–7.33 (8H, м, H Ar); 9.02 (1H, д, $J = 4.4$ , NH)
<b>5i</b>	2.27 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.34 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.70 (3H, c, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ); 4.71, 4.91 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 6.03 (1H, д, $J = 4.4$ , H-2); 6.87 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3',5' Ar); 6.94 (1H, c, H-6); 7.12–7.20 (6H, м, H-2,3,5,6,2',6' Ar); 8.96 (1H, д, $J = 4.4$ , NH)
<b>5j</b>	2.37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.35 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3.94, 5.58 (2H, два д, $J = 15.7$ , NCH <sub>2</sub> ); 4.76, 4.88 (2H, два д, $J = 17.1$ , CH <sub>2</sub> O); 6.63 (1H, д, $J = 2.0$ , H-2); 6.70 (1H, c, H-6); 7.22–7.33 (6H, м, H-6 Ar + 5H Ph); 7.45 (1H, т, $J = 7.6$ , H-5 Ar); 7.54 (1H, т, $J = 7.6$ , H-4 Ar); 7.93–7.96 (2H, м, H-3 Ar + CH–NH); 13.42 (1H, уш. c, COOH)
<b>7a</b>	2.35 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.67 (3H, c, 4-CH <sub>3</sub> ); 5.06, 5.28 (2H, два д, $J = 17.0$ , NCH <sub>2</sub> ); 6.45 (1H, c, CH); 6.77 (1H, c, H-3); 6.91 (2H, д, $J = 7.4$ , H-2,6 Ph); 7.11 (1H, т, $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.17 (2H, т, $J = 7.4$ , H-3,5 Ph); 7.65 (1H, т, $J = 7.5$ , H-9); 7.70 (1H, д, $J = 7.5$ , H-11); 7.73 (1H, т, $J = 7.5$ , H-10); 7.83 (1H, д, $J = 7.5$ , H-8)
<b>7b</b>	2.41 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.46 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.85, 5.03 (2H, два д, $J = 16.8$ , NCH <sub>2</sub> ); 5.09, 5.30 (2H, два д, $J = 17.1$ , CH <sub>2</sub> O); 6.47 (1H, c, CH); 6.93 (2H, д, $J = 7.2$ , H-2,6 Ph); 7.07 (1H, c, H-3); 7.09–7.19 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.65 (1H, т, $J = 7.6$ , H-9); 7.71 (1H, д, $J = 7.6$ , H-11); 7.73 (1H, т, $J = 7.6$ , H-10); 7.84 (1H, д, $J = 7.6$ , H-8)
<b>7c</b>	2.26 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 3.47 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4.88, 5.04 (2H, два д, $J = 17.0$ , CH <sub>2</sub> O); 6.32 (1H, д, $J = 7.5$ , H-11); 6.74 (1H, c, CH); 7.11 (1H, c, H-3); 7.26–7.32 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.52 (1H, т, $J = 7.5$ , H-10); 7.60 (1H, т, $J = 7.5$ , H-9); 7.83 (1H, д, $J = 7.5$ , H-8)

Образование соединения **7b** требует кипячения в течение 26 ч (выход 79%). Аналогично соединению **7b** при использовании в качестве исходных никотинамидов **1a,d** синтезированы другие дигидропиридопиримидоизоиндолы **7a,c**, при этом промежуточные продукты **5k,l** в чистом виде выделить не удалось.

В ИК спектрах соединений **7a–c** в сравнении со спектром 2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-она **5j** отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний связи N–H дигидропиримидинового кольца и связи O–H карбоновой кислоты. Отсутствие сигналов NH- и OH-протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7a–c**, а также синглетный сигнал метинового протона свидетельствуют об образовании тетрациклической системы линейного строения **7** (табл. 2, 3).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе Specord IR-71 (в вазелиновом масле), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц, внутренний стандарт ТМС). Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью всех синтезированных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Элюент ацетон–гексан, 1:1, и толуол–этанол, 10:3.

**6-Метил-4-метоксиметил-2-(4-фторанилино)никотинонитрил (2d).** Смесь 1.97 г (0.01 моль) 6-метил-4-метоксиметил-2-хлорникотинонитрила и 1.40 мл (0.015 моль) 4-фторанилина кипятят в 15 мл бутанола в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из этанола и получают 2.20 г соединения **2d**.

**2-Бензиламино-4,6-диметилникотинамид (1a).** Смесь 2.38 г (0.01 моль) никотинонитрила **2a** кипятят в 40 мл 20% раствора КОН в 96% этаноле при перемешивании в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 10-кратным количеством воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из этанола и получают 2.15 г соединения **1a**.

**Соединения 1b–d** получают аналогично.

**1-Бензил-7-метил-5-метоксиметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-он (3a).** Смесь 2.85 г (0.01 моль) никотинамида **1b** кипятят в 20 мл триэтилортоформиата в течение 7.5 ч. Реакционную смесь упаривают под вакуумом, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из этанола и получают 1.68 г соединения **3a**.

**1-Бензил-7-метил-5-метоксиметил-2-этилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-4-он (3b).** Смесь 2.85 г (0.01 моль) никотинамида **1b** и 0.87 мл (0.03 моль) хлористого пропионила **4a** кипятят 4 ч в 20 мл диоксана. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют двукратным количеством воды, нейтрализуют 10% раствором карбоната натрия до прекращения выделения углекислого газа. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из этанола и получают 2.46 г соединения **3b**.

**Соединения 3c,d** получают аналогично.

**1-Бензил-2-(4-бромфенил)-5,7-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1H)-он (5a).** Смесь 2.55 г (0.01 моль) никотинамида **1a** и 2.04 г (0.011 моль) 4-бромбензальдегида (**6a**) в 25 мл толуола кипятят 20 ч с насадкой Дина–Старка в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 20 мл гексана. Осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.50 г соединения **5a**.

**Соединения 5b–j** получают аналогично из соответствующих никотинамида и альдегида. Окончание реакции контролируют по ТСХ (элюент толуол–этанол, 10:3).

**12-Бензил-2,4-диметил-11b,12-дигидропиридо[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-5,7-дион (7a).** Смесь 2.85 г (0.01 моль) никотинамида **1b** и 1.80 г (0.012 моль) 2-формилбензойной кислоты в 25 мл толуола кипятят 30 ч с насадкой Дина–Старка в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты. Смесь охлаждают, прибавляют 30 мл гексана. Осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из этанола и получают 2.59 г соединения **7a**.

**Соединения 7b,c** получают аналогично.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. P. Purcell, R. D. Gilliom, H. A. Parish, US Pat. 4361700; *Chem. Abstr.*, **98**, 89387 (1983).
2. M. Mohsen, *J. Serb. Chem. Soc.*, **56**, 383 (1991); *РЖХим*, 4ж291 (1992).
3. A. Monge, V. Martinez-Merino, M. A. Simon, C. Sanmartin, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1545 (1992).
4. H. A. Parish, R. D. Gilliom, W. P. Purcell, R. K. Browne, R. F. Spirk, H. D. White, *J. Med. Chem.*, **25**, 98 (1982).
5. В. Д. Стрелков, в кн. *Материалы докладов международной научно-практической конференции "Биологическая защита растений – основа стабилизации агроэкосистем"*, Краснодар, 2004, с. 393.
6. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *Sulfur Rep.*, **13**, 1 (1992).
7. Н. И. Шрам, М. Е. Коншин, *ХГС*, 114 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 93 (1985)].
8. Л. М. Демина, М. Е. Коншин, *ХГС*, 1234 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 1046 (1992)].
9. И. С. Арустамова., В. Т. Пивень, *ХГС*, 61 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 58 (1999)].
10. R. Kwork, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 877 (1978).

Кубанский государственный  
аграрный университет,  
ул. Калинина, 13, Краснодар 350044, Россия  
e-mail: e\_kaignorodova@mail.ru

Поступило 17.11.2009  
После доработки 03.02.2011

<sup>a</sup>Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский проспект, 47,  
Москва 119991, Россия  
e-mail: leonidk@chemical-block.com