

Г. Я. Кондратьева, М. А. Айтжанова, В. С. Богданов,
Г. А. Сташина, И. П. Седшев

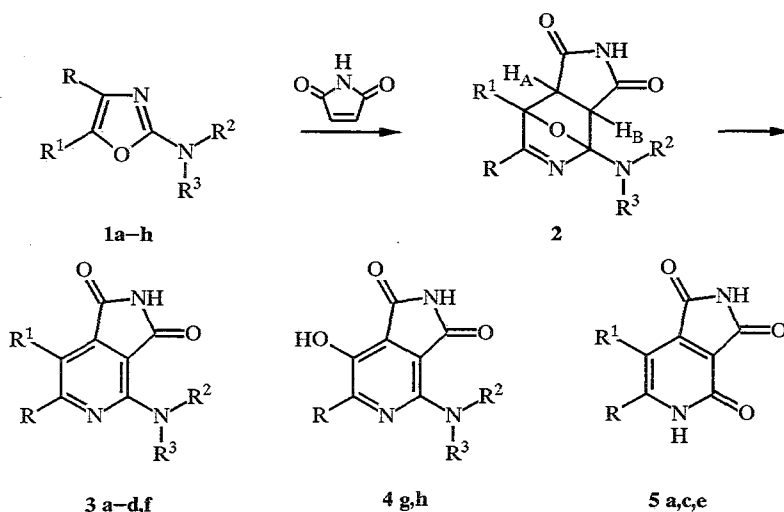
ПРОДУКТЫ ГЕТЕРОДИЕНОвого СИНТЕЗА
И 1,3-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ В РЕАКЦИИ
N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНООКСАЗОЛОВ С ИМИДОМ
МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

N,N-Дизамещенные 2-аминооксазолы реагируют с малеинимидом по двум направлениям: гетеродиенового синтеза с образованием имидов 2-аминопиридин-3,4-дикарбоновых кислот и/или 1,3-циклоприсоединения, образуя имиды 2-амино-5-ацил- Δ^1 -пирролин-3,4-дикарбоновых кислот.

Ключевые слова: 2-аминооксазолы, 4-амино-1,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионы; 3-амино-1-ацил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-4,6-дионы, 3-амино-1-ацил-3а-(2',5'-диоксопирролидин-3'-ил)-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пирролы, 1,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-с]пиридин-1,3,4-трионы, малеинимид, 1,3-циклоприсоединение, гетеродиеновый синтез.

2-Аминооксазолы **1** конденсируются с малеинимидом подобно 5-аминооксазолам [1], при этом наблюдаются два основных типа взаимодействия: гетеродиеновый синтез и 1,3-присоединение малеинимида к атомам С(2) и С(4) оксазольного кольца с разрывом связи С(2)—О. Главное направление реакции зависит от вида исходного соединения **1**, растворителя и температуры.

Гетеродиеновый синтез — основной вид превращения — протекает в уксусной кислоте, бензоле, эфире при нагревании смеси до кипения или при $\sim 20^\circ\text{C}$. Ароматизация первичных аддуктов **2** приводит к 2-аминопиридинам **3,4** или пиридонам-**2,5**.



1—5 а R=R¹=R²=R³=Me; b R=R¹=Me; R²=R³=Et; c R=R²=R³=Me, R¹=Et;
d R=R¹=R²=Me, R³=Ph; e R=Ph; R¹=R²=R³=Me; f R=R¹=Me, R²=H, R³=COMe;
g R=R²=R³=Me, R¹=H; h R=Me, R¹=H, R²=R³=Et

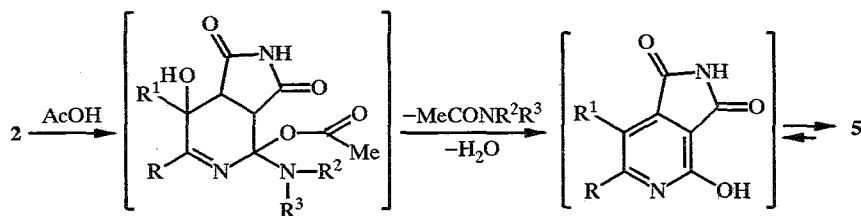
В отличие от 5-аминоксазолов соединения 1 образуют малоустойчивые первичные аддукты 2. В индивидуальном виде выделен только 2d — нестойкое в растворителях белое вещество, которое при обработке уксусной кислотой легко превращалось в аминопиридин 3d. В реакционной смеси 1f с малеинимидом аддукт 2f был обнаружен с помощью спектра ЯМР ^1H по сигналам системы $\text{CH}_\text{A}-\text{CH}_\text{B}$ (3.57 и 5.20 м. д.) с $J = 7.5$ Гц (такая же КССВ отмечалась в спектрах 5-аминоэндоксопиперидинов [1]). При нагревании смеси интенсивность сигналов групп CH_3 (1.72 и 2.11 м. д.) и $\text{CH}_\text{A}-\text{CH}_\text{B}$ аддукта 2f уменьшалась, а сигналы, соответствующие аминопиридину 3f, усиливались.

Полученные замещенные пиридины — кристаллические, термически устойчивые вещества; соединения 3a—e и 4 растворяются в полярных растворителях (пиридин, диметилформамид, диметилсульфоксид, спирты, органические кислоты и др.) и ароматических углеводородах, аминопиридин 3f — в органических кислотах и водных растворах неорганических кислот и щелочей, с трудом растворим в спиртах. Все аминопиридины 3 и 4 гидрофобны и выделяются из реакционных смесей водой. Условия реакций, выходы и некоторые характеристики продуктов приведены в табл. 1, 2.

Из оксазола 1f помимо аминопиридина 3f был получен 2-N,N-диацетил-амино-3,4-дикарбоксимидо-5,6-диметилпиридин (6), образующийся при реакции 3f с исходным 1f, что подтверждается контрольным опытом.

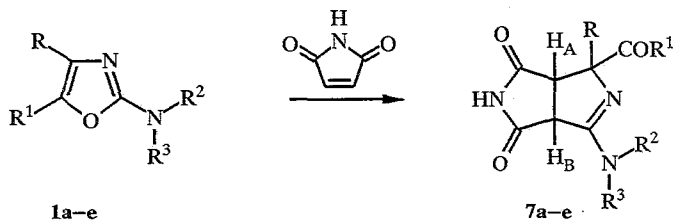
Соединения 1g,h, как и другие 5-незамещенные оксазолы [2], превращались в соответствующие β -пиридинолы 4. При этом 1g,h реагировали, независимо от условий синтеза, только в качестве гетеродиенов. В уксусной кислоте при 20 °С происходило лишь осмоление смеси.

Особый интерес представляет конденсация в кипящей уксусной кислоте, в результате которой из оксазолов 1a—e были получены не аминопиридины 3, а замещенные пиридоны-2 5 [3]. Видимо, расщепление связи $\text{C}-\text{O}$ аддукта 2 уксусной кислотой сопровождается в этих условиях отщеплением ацетамида $\text{CH}_3\text{CONR}^2\text{R}^3$.

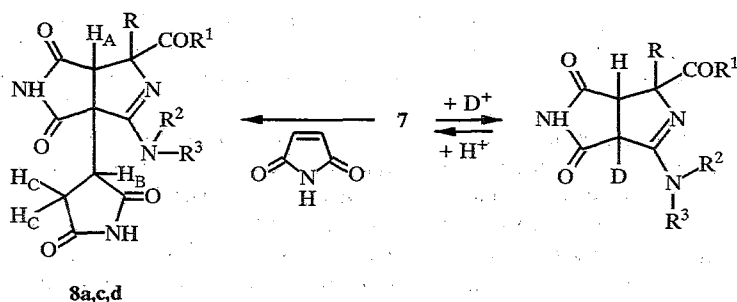


Пиридоны 5 — желтые, термически стойкие, сильно флуоресцирующие вещества — гидрофобны, растворяются в органических кислотах, водных растворах неорганических кислот и щелочей.

1,3-Циклоприсоединение с предшествующим разрывом связи $\text{C}(2)-\text{O}$ оксазола наблюдалось только в среде кипящего бензола. Не реагировали по этому направлению соединения 1f—h, а 1a—e превращались в имиды 2-амино-5-ацил- Δ^1 -пирролин-3,4-дикарбоновых кислот 7 [4]:



Аддукты 7, как и описанные ранее имиды Δ^1 -пирролинтрикарбоновых кислот [1], обладают подвижным протоном H_B; они обратимо дейтерированы в растворах CD₃OD, а в присутствии избытка малеинимида присоединяют его с образованием имидов 8:



Дейтерообмен происходит с меньшей скоростью, чем в имидах пирролинтрикарбоновых кислот, и после 30 мин кипячения соединения 7а в CD₃OD дейтерированная и недейтерированная формы содержатся в соотношении 3 : 1.

Соединения 7 и 8 — белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в спирте, пиридине, диметилсульфоксиде, хуже — в бензоле, толуоле и почти не растворимые в эфире и хлороформе. В УФ спектре аддукта 7 наблюдаются полосы поглощения при 223—233 и 300 нм (табл. 3). Небольшой батохромный сдвиг по сравнению с 5-метилфенилкарбаминопирролиндикарбоксимидами [1] обусловлен, видимо, удлинением цепи сопряжения в молекуле за счет аминогруппы у двойной связи цикла. В ИК спектрах присутствуют полосы, отвечающие внутрициклической связи C=N

Т а б л и ц а 1

Выходы продуктов реакции 2-аминооксазолов с малеинимидом

Оксазол	Растворитель											
	эфир			бензол					уксусная кислота			
	продукт реакции (Т, °С)											
	2 (20)	3 (20)	4 (20)	3 (80)	4 (20)	4 (80)	7 (80)	8 (80)	3 (20)	3 (118)	4 (118)	5 (118)
1a		50		17			28	3	6	3		39
1b		20		24			37					47
1c		56		85*			24	65*	1			63
1d	33	66		13			32	23	30	14		20
1e							30					43
1f				33* ²						30* ³		
1g			25		6	45					32	
1h			20			22					20	

* Мольное соотношение 1 : малеинимид 1 : 2.

*² Выделен также пиридин 6, выход 38%.

*³ Выделен также 6, выход 22%.

Физические свойства и спектральные данные соединений 1—6

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	УФ, λ_{max} , нм (lg ϵ) (этанол)	ИК, см ⁻¹ , прессовка с КВг					Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J, Гц)
		С	Н	N			кольца	С=О имида	С=О амида	фенил	С=О кольца	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1a	C ₇ H ₁₂ N ₂ O	<u>59.68</u> 59.97	<u>8.95</u> 8.63	<u>19.82</u> 19.99	—	210 (3.9)	1070, 1125	—	—	—	—	Без растворителя: 1.83 (3H, к, J = 1.0, 4-CH ₃); 2.01 (3H, к, J = 1.0, 5-CH ₃); 2.83 (6H, с, NCH ₃)
1b	C ₉ H ₁₆ N ₂ O	<u>64.27</u> 64.25	<u>9.39</u> 9.59	<u>16.24</u> 16.65	—	220 (3.8)	1080— 1130	—	—	—	—	Без растворителя: 1.10 (6H, т, CH ₂ CH ₃); 1.88 (3H, к, J = 1.0, 4-CH ₃); 2.05 (3H, к, J = 1.0, 5-CH ₃); 3.32 (4H, к, CH ₂ CH ₃)
1c	C ₈ H ₁₄ N ₂ O	<u>61.80</u> 62.30	<u>9.02</u> 9.15	<u>17.80</u> 18.17	—	236 (3.9)	1070, 1120	—	—	—	—	Без растворителя: 1.07 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 1.85 (3H, с, 4-CH ₃); 2.43 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 2.87 (6H, с, NCH ₃)
1d	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>70.93</u> 71.26	<u>7.12</u> 6.98	<u>14.29</u> 13.85	—	225 (4.0), 275 (4.1)	1080, 1120	—	—	1500, 1570— 1590	—	Без растворителя: 1.93 (6H, с, 4- и 5-CH ₃); 3.27 (3H, с, NCH ₃); 7.44—7.73 (5H, м, C ₆ H ₅)
1e	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>70.84</u> 71.26	<u>6.78</u> 6.98	<u>13.50</u> 13.85	52	225 (4.2), 278 (3.7)	1080, 1130	—	—	1500, 1580— 1600	—	Хлороформ-d ₆ : 2.36 (3H, с, 5-CH ₃); 2.98 (6H, с, NCH ₃); 7.16—7.62 (5H, м, C ₆ H ₅)
1f	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>54.31</u> 54.55	<u>6.50</u> 6.55	<u>18.03</u> 18.19	135—136	—	—	—	—	—	—	Хлороформ-d ₆ : 1.92 (3H, к, J = 1.0, 4-CH ₃); 2.20 (6H, м, 5-CH ₃ и COCH ₃); 7.65 (1H, с, NH)
1g	C ₆ H ₁₀ N ₂ O	<u>57.30</u> 57.11	<u>7.62</u> 7.99	<u>22.25</u> 22.21	—	208 (3.7)	1070— 1080, 1180	—	—	—	—	Без растворителя: 1.93 (3H, д, J = 1.3, 4-CH ₃); 2.91 (6H, с, NCH ₃); 6.98 (1H, к, J = 1.3, 5-H)
1h	C ₈ H ₁₄ N ₂ O	<u>62.40</u> 62.30	<u>9.13</u> 9.15	<u>18.32</u> 18.17	—	217 (3.0)	1080, 1185	—	—	—	—	Без растворителя: 1.12 (6H, т, CH ₂ CH ₃); 1.97 (3H, д, J = 1.3, 4-CH ₃); 3.37 (4H, к, CH ₂ CH ₃); 6.97 (1H, к, J = 1.3, 5-H)
2d*	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>64.31</u> 64.20	<u>5.85</u> 5.72	<u>14.07</u> 14.04	195—196	334, 294	—	1670— 1750	1650— 1670	1550, 1600	1670— 1700	Разлагается в растворителях

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3a* ²	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>60.41</u> 60.26	<u>6.24</u> 5.98	<u>19.19</u> 19.15	215–216	223, 288, 420	1550– 1570	1700– 1750	—	—	—	Пиридин-d ₅ : 2.33 (3H, с, 5-CH ₃); 2.42 (3H, с, 6-CH ₃); 3.15 (6H, с, NCH ₃)
3b* ²	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>63.24</u> 63.14	<u>7.16</u> 6.93	<u>17.41</u> 16.99	157–158	220, 284, 435	1560	1710– 1750	—	—	—	Ацетон-d ₆ : 1.17 (6H, т, CH ₂ CH ₃); 2.43 (6H, с, 5-и 6-CH ₃); 3.73 (4H, к, CH ₂ CH ₃)
3c* ²	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>61.50</u> 61.78	<u>6.72</u> 6.48	<u>17.74</u> 18.02	194–195	225, 280, 425	1570	1700– 1750	—	—	—	Пиридин-d ₅ : 1.12 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 2.20 (3H, с, 6-CH ₃); 2.81 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 2.97 (6H, с, NCH ₃)
3d* ²	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>68.00</u> 68.31	<u>5.45</u> 5.38	<u>14.51</u> 14.94	217–218	223, 300, 420	1570	1710– 1768	—	1497, 1570– 1600	—	Пиридин-d ₅ : 2.37 (3H, с, 5-CH ₃); 2.48 (3H, с, 6-CH ₃); 3.53 (3H, с, NCH ₃); 6.85–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅)
3f*	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>56.56</u> 56.65	<u>4.80</u> 4.75	<u>17.88</u> 18.02	272–273	210, 258, 340	1625	1720– 1770	1615	—	—	Трифторуксусная кислота: 2.18 (3H, с, COCH ₃); 2.39 (3H, с, 5-CH ₃); 2.55 (3H, с, 6-CH ₃)
4g* ³	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>54.39</u> 54.29	<u>5.09</u> 5.07	<u>19.23</u> 19.00	210	230, 285, 460	1570– 1590	1700– 1740	—	—	—	Пиридин-d ₅ : 2.52 (3H, с, 6-CH ₃); 3.25 (6H, с, NCH ₃); 5.30 (1H, с, 5-H)
4h* ³	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>57.72</u> 57.82	<u>6.06</u> 6.07	<u>16.77</u> 16.86	154–155	227, 288, 465	1575	1700– 1750	—	—	—	Метанол-d ₄ : 1.19 (6H, т, CH ₂ CH ₃); 2.42 (3H, с, 6-CH ₃); 3.68 (4H, к, CH ₂ CH ₃)
5a* ²	C ₉ H ₉ N ₂ O ₃	<u>56.32</u> 56.25	<u>4.41</u> 4.20	<u>14.41</u> 14.58	>350	225, 278, 400	1585	1710– 1770	—	—	1650	Трифторуксусная кислота: 2.20 (3H, с, 5-CH ₃); 2.30 (3H, с, 6-CH ₃)
5b* ²	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>57.99</u> 58.25	<u>4.71</u> 4.89	<u>13.12</u> 13.58	>350	225, 278, 410	1585	1725– 1775	—	—	1660	Трифторуксусная кислота: 0.89 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 2.35 (3H, с, 5-CH ₃); 2.73 (2H, к, CH ₂ CH ₃)
5e* ²	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>66.38</u> 66.13	<u>3.82</u> 3.96	<u>11.42</u> 11.02	>350	230, 415	1565– 1580	1730– 1770	—	—	1650	Трифторуксусная кислота: 2.13 (3H, с, 5-CH ₃); 7.07 (5H, с, C ₆ H ₅)
6*	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄	<u>57.08</u> 56.72	<u>5.01</u> 4.76	<u>15.28</u> 15.27	>350	244	1625	1720– 1730, 1770	1615	—	—	Трифторуксусная кислота: 2.18 (6H, с, COCH ₃); 2.39 (3H, с, 5-CH ₃); 2.55 (3H, с, 6-CH ₃)

* Белого цвета. *² Желтого цвета. *³ Оранжевого цвета.

Физические свойства и спектральные данные соединений 7—8

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	УФ, λ_{\max} , нм (lg ϵ) (этанол)	ИК, см ⁻¹ (прессовка с KBr)			Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J, Гц)
		C	H	N			C=N	C=O	C ₆ H ₅	
7a	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>55.53</u> 55.68	<u>6.35</u> 6.38	<u>17.67</u> 17.71	214—215	233, 300	1690	1725— 1770	—	Пиридин-d ₅ : 1.45 (3H, с, 5-CH ₃); 2.22 (3H, с, COCH ₃); 2.85 (6H, с, NCH ₃); 4.10 (2H, д. д, J = 9.0, H _A —H _B)
7b	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>59.38</u> 58.85	<u>7.40</u> 7.22	<u>16.19</u> 15.88	137—138	223, 300	1660	1720— 1770	—	Бензол-d ₆ : 1.18 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 1.68 (3H, с, 5-CH ₃); 2.37 (3H, с, COCH ₃); 3.51 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 4.02 (2H, д. д, J = 9.0, H _A —H _B)
7c	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>57.18</u> 57.36	<u>6.79</u> 6.82	<u>15.91</u> 16.72	147	225	1610	1730	—	Трифторуксусная кислота: 2.67 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 3.25 (3H, с, 5-CH ₃); 4.33 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 4.87 и 5.13 (6H, с и с, NCH ₃ неэкв.); 6.01 (2H, д. д, J = 9.0, H _A —H _B)
7d	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>63.91</u> 64.20	<u>5.70</u> 5.72	<u>13.62</u> 14.04	*	203, 254	1620	1720— 1740, 1785	1500, 1570— 1600	Пиридин-d ₅ : 1.50 (3H, с, 5-CH ₃); 2.25 (3H, с, COCH ₃); 3.45 (3H, с, NCH ₃); 4.45 (2H, д. д, J = 9.0, H _A —H _B); 7.1—7.4 (5H, м, C ₆ H ₅)
7e	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>63.86</u> 64.20	<u>5.76</u> 5.72	<u>14.21</u> 14.04	185—186	208	1600— 1800 (широкая)	* ²	—	Хлороформ-d ₆ : 2.15 (3H, с, COCH ₃); 3.17 (6H, с, NCH ₃); 4.42 (2H, д. д, J = 9.0, H _A —H _B); 7.0—7.4 (5H, м, C ₆ H ₅)
8a	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₅	<u>52.72</u> 53.88	<u>5.53</u> 5.43	<u>17.10</u> 16.76	282—283	202, 228	1620	1700— 1740, 1780	—	Пиридин-d ₅ : 1.65 (3H, с, 5-CH ₃); 2.41 (3H, с, COCH ₃); 2.98 (2H, д. д, H _C); 3.25 (6H, с, NCH ₃); 4.25 (1H, д, H _B); 4.61 (1H, с, H _A)
8c	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>54.88</u> 55.16	<u>5.99</u> 5.79	<u>15.98</u> 16.08	233—234	202, 227	1620	1710— 1730, 1780	—	Пиридин-d ₅ : 0.95 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 1.57 (3H, с, 5-CH ₃); 2.91 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 2.9—3.1 (2H, уш. д, H _C); 3.21 (6H, с, NCH ₃); 4.51 (1H, с, H _A); 4.1—4.2 (1H, м, H _B)
8d	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>59.10</u> 60.60	<u>5.21</u> 5.09	<u>13.95</u> 14.13	255* ³	207, 224	1610	1700— 1740, 1785	1500, 1580— 1600	Пиридин-d ₅ : 1.53 (3H, с, 5-CH ₃); 2.33 (3H, с, COCH ₃); 2.93 (2H, д, J = 7.5, H _C); 3.61 (3H, с, NCH ₃); 4.12 (1H, т, J = 7.5, H _B); 4.59 (1H, с, H _A); 7.1—7.4 (5H, м, C ₆ H ₅)

*² Стекловидная масса.
*³ Полоса 1600—1800 см⁻¹ включает поглощение группы CO.
Плавится с разложением.

(1600—1690 см^{-1}) и имидным группировкам (1710 и 1780 см^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H аддуктов 7 имеется АВ-спектр протонов $\text{CH}_\text{A}-\text{CH}_\text{B}$ с $J = 9.0$ Гц. Строение некоторых соединений 7, 8 подтверждено также данными ЯМР ^{13}C , которые будут опубликованы отдельно. Соединение 7e было обнаружено в смеси с 3e и 6e (реакция в бензоле при 20 и 80 °С) по $\lambda_{\text{max}} = 208$ нм в УФ спектре и по характерной системе АВ с $J = 9.0$ Гц в спектре ЯМР ^1H .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 180, спектры ЯМР ^1H — на приборе Varian DA-60-IL, внутренний стандарт ТМС.

2-Аминооксазолы (1a—f). Соединения 1a—e, g, h получают по видоизмененной методике [5]. Смесь бромкетона, диалкилмочевины, ледяной уксусной кислоты (1 : 1.2 : 0.8 моль) перемешивают 4 ч при 75—85 °С (135 °С в случае 1e), нейтрализуют 40% раствором КОН и извлекают эфиром. Высушенную вытяжку упаривают, остаток фракционируют в вакууме.

4,5-Диметил-2-диметиламинооксазол (1a). Выход 34%. Т. кип. 75—76 °С/13 мм.

4,5-Диметил-2-диэтиламинооксазол (1b). Выход 30%. Т. кип. 96—100 °С/15 мм, т. пл. гидрохлорида 123—125 °С (бензол) (лит. т. пл. 119—123 °С [6]).

2-Диметиламино-4-метил-5-этилоксазол (1c). Выход 34%. Т. кип. 95—97 °С/20 мм.

4,5-Диметил-2-метилфениламинооксазол (1d). Выход 15%. Т. кип. 135—137 °С/10 мм. Выделяют из реакционной массы в виде пикрата с т. пл. 175—176 °С, пикрат разлагают 3% раствором КОН.

2-Диметиламино-5-метил-4-фенилоксазол (1e). Выход 17%. Т. пл. 52 °С (спирт). Выделяют через пикрат аналогично 1d (т. пл. пикрата 182 °С).

2-Ацетиламино-4,5-диметилоксазол (1f). Получают по методике [8]. Выход 80%. Т. пл. 135—136 °С (толуол) (лит. т. пл. 128—129 °С [7]).

2-Диметиламино-4-метилоксазол (1g). Выход 10%. Т. кип. 75—78 °С/25 мм.

2-Диэтиламино-4-метилоксазол (1h). Выход 10%. Т. кип. 64—68 °С/4 мм.

Реакции оксазолов 1 с малеинимидом. А. К раствору оксазола 1 в эфире, бензоле или уксусной кислоте добавляют при перемешивании эквимолярное количество малеинимида, выдерживают 5 сут при 20 °С, упаривают в вакууме.

Б. Раствор оксазола 1 и малеинимида в бензоле кипятят 3 ч, затем упаривают в вакууме.

В. К раствору 1 в 10-кратном мольном количестве уксусной кислоты добавляют стехиометрическое количество малеинимида, кипятят 3 ч.

Реакции оксазола 1a. А. Амorfный остаток после удаления эфира или бензола растворяют в спирте, из раствора осаждают водой 6,7-диметил-4-диметиламино-1,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дион (3a), который очищают повторным переосаждением из спирта.

Б. Реакция при 80 °С. Выпавший из реакционной смеси осадок растворяют в ацетоне и осаждают водой 1-ацетил-3-диметиламино-3a-(2',5'-диоксопирролил)-1-метил-1,3a,4,5,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-4,6-дион (8a). Из остатка после упаривания маточного раствора обработкой, как в пункте А, выделяют продукт 3a. Раствор далее упаривают, остаток кристаллизуют из спирта и получают 1-ацетил-3-диметиламино-1-метил-1,3a,4,5,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-4,6-дион (7a).

В. Выпавший из раствора 6,7-диметил-1,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-с]пиридин-1,3,4-трион (5a) промывают ацетоном. Из маточного раствора обработкой, как в пункте А, осаждают аминопиридин 3a. В эфирных вытяжках из остатка после выделения соединений 5a и 3a найден диметилацетамид. Спектр ЯМР ^1H (хлороформ- d_6): 2.08 (3H, с, COCH_3), 2.92 и 3.02 (6H, с и с, два NCH_3).

Реакции оксазола 1b. А. Аналогично 3a выделяют 6,7-диметил-4-диэтиламино-1,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дион (3b), который очищают повторным осаждением из спирта.

Б. Реакция при 80 °С. Обработкой смеси, как в пункте А, выделяют 3b. Из остатка после упаривания фильтрата выделяют кристаллизацией из спирта 1-ацетил-3-диэтиламино-1-метил-1,3a,4,5,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-4,6-дион (7b).

В. Реакция при 118 °С. Выпавший пиридон 5a промывают ацетоном. В остатке после выделения 5a по спектру ЯМР ^1H идентифицирован диэтилацетамид.

Реакции оксазола 1с. А. Остаток после упаривания реакционной смеси растворяют в 50% спирте и отделяют 4-диметиламино-6-метил-7-этил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (3с).

Б. Реакция при 80 °С (с двойным мольным количеством малеинимида). Дробной кристаллизацией упаренной реакционной смеси из 50% спирта выделяют аминопиридин 3с и 3-диметиламино-3а-(2',5'-диоксопирролидин-3'-ил)-1-метил-1-пропионил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло [3,4-с] пиррол-4,6-дион (8с) (менее растворим).

Реакция при 80 °С (с эквимольным количеством малеинимида). Упаренный фильтрат реакционной смеси обрабатывают 50% спиртом и выделяют пиридин 3с. Фильтрат после выделения 3с упаривают и обработкой смесью ацетон—эфир выделяют 3-диметиламино-1-метил-1-пропионил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло [3,4-с] пиррол-4,6-дион (7с).

В. Остаток после отгонки растворителя обрабатывают спиртом. Выпавший 6-метил-7-этил-1,3,4,5-тетрагидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3,4-трион (5с) кристаллизуют из пиридина. В остатке — диметилацетамид.

Реакции оксазола 1d. А. Осадок, после 5 сут выдержки эфирного раствора, многократно промывают хлороформом. Полученный 4-метилфениламино-6,7-диметил-4,7-эндоксо-1,1а,3,4,4а,7-гексагидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (2d) кристаллизуют из 50% спирта. Из хлороформных вытяжек осаждают 50% спиртом 4-метилфениламино-6,7-диметил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (3d). Остаток после упаривания бензольного раствора растворяют в спирте и осаждают водой аминопиридин 3d.

Б. Реакция при 80 °С. Выпавший 1-ацетил-3а-(2',5'-диоксопирролидин-3'-ил)-1-метил-3-метилфениламино-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло [3,4-с] пиррол-4,6-дион (8d) отфильтровывают. Фильтрат упаривают, 50% спиртом осаждают аминопиридин 3d. Маточный раствор, по данным спектра ЯМР ¹H, содержит 26% исходного 1d и 74% 1-ацетил-1-метил-3-метилфениламино-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло [3,4-с] пиррол-4,6-диона (7d). Эту смесь растворяют в эфире и извлекают продукт 7d водой.

В. Отделяют выпавший пиридон 5а, фильтрат упаривают и 50% спиртом выделяют пиридин 3d. В остатке идентифицирован метилфенилацетамид.

Реакции оксазола 1e. А. Реакция при 20 °С. Выпавший из бензольного раствора осадок промывают холодным пиридином, затем бензолом; все фильтраты упаривают и обрабатывают небольшим объемом уксусной кислоты. Полученные твердые осадки — трудноразделимая смесь. Т. пл. 200—250 °С. Спектр ЯМР ¹H (пиридин-d₅): 2.7 (3H, уш. с, 6-CH₃); 3.3 (6H, уш. с, NCH₃); 7.4—8.1 м. д. (5H, м, C₆H₅). Судя по этим данным, в смеси присутствует как 4-диметиламино-6-метил-7-фенил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (3e), так и образующиеся из него полимерные продукты, в частности полиамид 3,4-дикарбокси-2-диметиламино-6-метил-5-фенилпиридин. Из раствора в уксусной кислоте осаждают водой 1-ацетил-3-диметиламино-1-фенил-1,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло [3,4-с]-2H-пиррол-4,6-дион 7e.

Б. Остаток после упаривания обрабатывают ацетоном, выпавший 7-метил-6-фенил-1,3,4,5-тетрагидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3,4-трион (5e) кристаллизуют из смеси спирта с пиридином, 1 : 1.

Реакции оксазола 1f. А. Реакция в толуоле при 110 °С. Из остатков после упаривания реакционной смеси осаждают спиртом 4-диацетиламино-6,7-диметил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (6) и промывают его спиртом. Фильтраты упаривают и отделяют 4-ацетиламино-6,7-диметил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (3f).

Б. Остаток после упаривания реакционной смеси растворяют в спирте. Нерастворившийся диацетиламинопиридин (6) фильтруют, промывают на фильтре небольшими порциями спирта. Спиртовый раствор упаривают в 3—4 раза, на холоду выпадает ацетиламинопиридин (3f), его дополнительно кристаллизуют из спирта.

Реакции оксазола 1g. А. Из остатка после упаривания эфира или бензола осаждают 50% спиртом 7-гидрокси-4-диметиламино-6-метил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (4g) и кристаллизуют его из 50% спирта.

Б. Выпавший пиридин 4g отфильтровывают, промывают 50% спиртом.

Реакции оксазола 1h. А. (Только при 80 °С). Упаренную смесь обрабатывают 50% спиртом и выпавший 7-гидрокси-4-диэтиламино-6-метил-1,3-дигидропирроло [3,4-с] пиридин-1,3-дион (4h) кристаллизуют из 50% спирта.

Б. Выпавший из реакционной смеси пиридин (4h) фильтруют, промывают водой, кристаллизуют из 50% спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Я. Кондратьева, М. А. Айтжанова, В. С. Богданов, О. С. Чижов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 6, 1313 (1979).
2. T. Natio, T. Yoshikawa, F. Ikawa, S. Isoda, J. Omura, T. Takamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 869 (1965).
3. Г. Я. Кондратьева, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1974.
4. М. А. Айтжанова, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1977.
5. H. Najer, R. Giudicelli, J. Menin, *Bull. Soc. chim. France*, N 6, 2040 (1967).
6. W. Loop, H. May, *Chem. Ber.*, 102, 230 (1969).
7. G. Srank, M. Foulis, *J. Med. Chem.*, 14, 1075 (1971).
8. Г. Я. Кондратьева, В. С. Богданов, З. Н. Иванова, М. А. Айтжанова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 7, 1680 (1977).

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913
e-mail: zhulin@sacr.ioc.ac.ru*

*Поступило в редакцию 25.12.98
После доработки 23.11.99*