

В. Н. Брицун*, А. Н. Есипенко, А. В. Гутов, А. Н. Чернега,
М. О. Лозинский

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 1-АЛКИЛ-5-БЕНЗОИЛ-6-МЕТИЛТИО-
3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ОНОВ
В 1,6-АННЕЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-АЛКИЛКАРБАМОИЛ-
5-БЕНЗОИЛПИРИДИН-2-ОНА

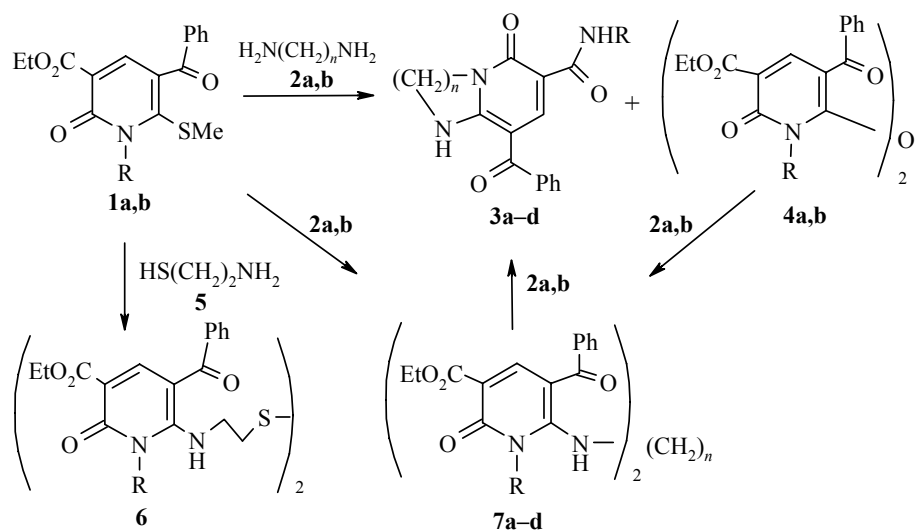
Впервые показана возможность рециклизации 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов в 1,6-аннелированные бициклические производные 3-алкилкарбамоил-5-бензоилпиридин-2-она, которая протекает при реакции первых с 1,4- и 1,5-азотсодержащими динуклеофилами. Структура продуктов рециклизации доказана спектральными методами и РСА.

Ключевые слова: алкиламины, 1-(алкиламино)фенилметилден-3-метилкарбамоил-4-оксо-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины, 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны, 3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридины, 3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины, 6-алкилкарбамоил-8-бензоил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, 7-алкилкарбамоил-9-бензоил-6-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины, 1-амино-2-меркаптоэтан, 1,3-ди-аминопропан, *o*-аминотиофенол, диаминоэтан, *o*-фенилендиамин, рециклизация, РСА.

Недавно нами показано, что 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны **1a,b** региоспецифически циклоконденсируются с азотсодержащими 1,2-, 1,3-, 1,4- и 1,5-динуклеофилами [1–4]. В последних двух случаях реакция протекает как рециклизация [3, 4].

Цель настоящей работы заключалась в однозначном установлении строения продуктов рециклизации, изучении границ ее применения, исследовании влияния соотношения исходных реагентов на направление реакции и выяснении последовательности образования промежуточных соединений.

Обнаружено, что 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-оны **1a,b** реагируют с избытком диаминоэтана **2a** и 1,3-диаминопропана **2b** неселективно. При этом продуктами реакции являются не производные 5-бензоил-3-гетерил-2Н-2-пиранона, как это мы предполагали ранее [3, 4], а 6-алкилкарбамоил-8-бензоил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **3a,b**, 7-алкилкарбамоил-9-бензоил-6-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-2Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины **3c,d** и 1-алкил-6-(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)окси-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридины **4a,b**. Последние также образуются при гидролизе исходных 1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b**, протекающем при действии воды и триэтиламина [3].



1a, 3a,c, 4a, 6, 7a,c R = Me; **1b, 3b,d, 4b, 7b,d** R = Et; **2a, 3a,b, 7a,b** n = 2;
2b, 3c,d, 7c,d n = 3

Выходы соединений **3a-d** и **4a,b** составляют 39–69 и 24–49% соответственно.

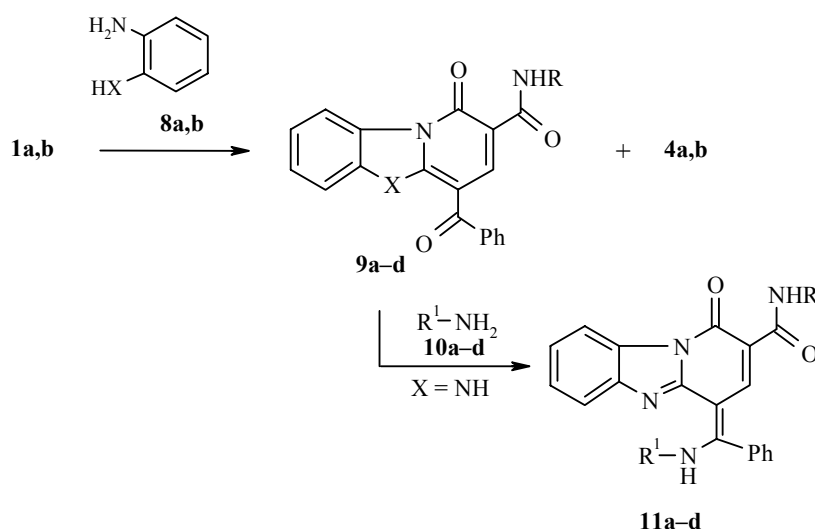
В то же время, при соотношении исходных реагентов **1a,b** и **2a,b**, равном 2 : 1, взаимодействие происходит избирательно, с образованием N,N'-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтанов (1,3-диаминопропанов) **7a-d**. Эти же соединения получены и при реакции дипиридилосидов **4a,b** с эквимольным количеством диаминоалканов **2a,b**. Соединение **7a** при действии тройного избытка диаминоалкана **2a** рециклизуется в 8-бензоил-6-метилкарбамоил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин (**3a**). Таким образом, дипиридилосиды **4a,b** и замещенные диаминоалканы **7a-d** являются промежуточными продуктами рециклизации 1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** в 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **3a,b** и 6-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-2H-пиридо[1,2-*a*]пиримидины **3c,d**.

При использовании в качестве 1,4-динуклеофильного реагента 1-амино-2-меркаптоэтана **5** (генерированного *in situ* из его гидрохлорида и триэтиламина) из реакционной массы был выделен только ди[2'-(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)аминоэтил]дисульфид (**6**), что, вероятно, объясняется как меньшей нуклеофильностью меркаптогруппы по сравнению с аминогруппой, так и легкостью окисления ее кислородом воздуха в присутствии оснований [5].

Как рециклизация протекает и взаимодействие 1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** с ароматическими азотсодержащими 1,4-динуклеофилами – *o*-фенилендиамином (**8a**) и *o*-аминотиофенолом (**8b**). Продуктами этой реакции являются, соответственно, 3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины **9a,b**, 3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридины **9c,d** и дипиридилосиды **4a,b**. Выходы соединений **9a-d** и **4a,b** составляют 57–70 и 26–32% соответственно. Способность *o*-аминотиофенола **8b**, в отличие от 1-амино-2-меркаптоэтана **5**, вступать в рециклизацию с 1,2-дигидропиридин-2-

онами **1a,b**, по всей видимости, связана с более жесткой структурой его молекулы и меньшей склонностью к окислению.

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **3a-d**, **6**, **7a-d**, **9a-d** приведены в табл. 1, а данные ИК, ЯМР ^{13}C и ^1H спектров – в табл. 2–4. В отличие от реакций 4-метил-6-метилтио-1-фенил-3-циано-5-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-она с диаминоэтаном и 1,3-диаминопропаном [6], исследованная нами рециклизация соединений **1a,b** в 1,6-аннелированные производные 3-алкилкарбамоил-5-бензоилпиридин-2-она **3a-d** и **9a-d** осуществляется с участием этоксикарбонильной группы и без элиминирования алкиламиногруппы. Таким образом, данная рециклизация имеет общий характер и позволяет синтезировать ряд бициклических производных 3-бензоилпиридин-2-она **3a-d**, **9a-d**, содержащих в своей структуре алкилкарбамоильную группу.



9a,c, **11a-d** $\text{R} = \text{Me}$, **9b,d** $\text{R} = \text{Et}$, **8a**, **9a,b** $\text{X} = \text{NH}$, **8b**, **9c,d** $\text{X} = \text{S}$;
10a, **11a** $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, **10b**, **11b** $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$, **10c**, **11c** $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$,
10d, **11d** $\text{R}^1 = 2\text{-фурфурилметил}$

Для получения производных соединений **9**, пригодных для установления строения методом РСА, нами было проведено аминирование 4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридина **9a** алкиламинами **10a-d**. Реакции соединения **9a** с трехкратным избытком реагентов **10a-d** при температуре 120–140 °С завершаются за 10–20 мин, тогда как к действию шестикратного избытка кипящего анилина в течение 6 ч бензимидазо[1,2-*a*]пиридин **9a** вполне устойчив. Очевидно, определяющим фактором, допускающим возможность осуществления реакции с приемлемой скоростью, является высокая нуклеофильность алкиламинов **10a-d**.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | | Т. пл., °С* | Выход, % |
|-------------|--|----------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| | | C | H | N | S | | |
| 3a | C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ | <u>64.37</u> | <u>4.98</u> | <u>14.30</u> | | 335–337 | 69 |
| | | 64.64 | 5.09 | 14.13 | | | |
| 3b | C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ | <u>65.60</u> | <u>5.58</u> | <u>13.61</u> | | 300–303 | 63 |
| | | 65.58 | 5.50 | 13.50 | | | |
| 3c | C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ | <u>65.73</u> | <u>5.32</u> | <u>13.74</u> | | 253–256 | 43 |
| | | 65.58 | 5.50 | 13.50 | | | |
| 3d | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>66.64</u> | <u>5.68</u> | <u>13.15</u> | | 257–259 | 39 |
| | | 66.45 | 5.89 | 12.91 | | | |
| 4b** | C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₉ | <u>66.43</u> | <u>4.99</u> | <u>4.86</u> | | 75–77 | 45 |
| | | 66.66 | 5.26 | 4.57 | | | |
| 6 | C ₃₆ H ₃₈ N ₄ O ₈ S ₂ | <u>59.88</u> | <u>5.59</u> | <u>7.93</u> | <u>8.81</u> | 185–187 | 61 |
| | | 60.15 | 5.33 | 7.79 | 8.92 | | |
| 7a | C ₃₄ H ₃₄ N ₄ O ₈ | <u>65.32</u> | <u>5.22</u> | <u>9.07</u> | | 220–222 | 73 |
| | | 65.17 | 5.47 | 8.94 | | | |
| 7b | C ₃₆ H ₃₈ N ₄ O ₈ | <u>65.83</u> | <u>6.02</u> | <u>8.65</u> | | 155–158 | 69 |
| | | 66.04 | 5.85 | 8.56 | | | |
| 7c | C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₈ | <u>65.45</u> | <u>5.84</u> | <u>9.02</u> | | 215–218 | 67 |
| | | 65.61 | 5.66 | 8.74 | | | |
| 7d | C ₃₇ H ₄₀ N ₄ O ₈ | <u>66.25</u> | <u>5.92</u> | <u>8.50</u> | | 123–125 | 62 |
| | | 66.45 | 6.03 | 8.38 | | | |
| 9a | C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ | <u>69.74</u> | <u>4.31</u> | <u>12.13</u> | | 283–285 | 70 |
| | | 69.56 | 4.38 | 12.17 | | | |
| 9b | C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ | <u>69.89</u> | <u>4.56</u> | <u>11.85</u> | | 272–275 | 63 |
| | | 70.18 | 4.77 | 11.69 | | | |
| 9c | C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | <u>66.02</u> | <u>4.15</u> | <u>7.48</u> | <u>8.64</u> | 250–252 | 61 |
| | | 66.29 | 3.89 | 7.73 | 8.85 | | |
| 9d | C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | <u>66.75</u> | <u>4.42</u> | <u>7.29</u> | <u>8.40</u> | 241–243 | 57 |
| | | 67.01 | 4.28 | 7.44 | 8.52 | | |
| 11a | C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ | <u>68.22</u> | <u>5.03</u> | <u>14.30</u> | | 232–234 | 73 |
| | | 68.03 | 5.19 | 14.42 | | | |
| 11b | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ | <u>68.62</u> | <u>5.72</u> | <u>13.97</u> | | 210–212 | 77 |
| | | 68.64 | 5.51 | 13.92 | | | |
| 11c | C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ | <u>75.11</u> | <u>5.40</u> | <u>12.72</u> | | 214–217 | 82 |
| | | 74.98 | 5.39 | 12.49 | | | |
| 11d | C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₃ | <u>70.49</u> | <u>5.00</u> | <u>13.03</u> | | 210–212 | 69 |
| | | 70.74 | 4.75 | 13.20 | | | |

* Соединения **3a–d**, **9a–d**, **7a,b** перекристаллизованы из ДМСО, соединение **4b** – из 2-пропанола, соединения **6** и **7a–d** – из нитрометана, соединения **11a–d** – из этанола.

** Т. пл. соединения **4a** соответствует приведенной в работе [3].

ИК спектры синтезированных соединений

| Соединение | $\nu, \text{см}^{-1}$ |
|------------|--|
| 3a | 3380, 3300, 3050, 2970, 1680, 1640, 1600, 1580, 1500 |
| 3b | 3400, 3300, 3100, 3000, 1680, 1640, 1610, 1580, 1500, 1450, 1380, 1330 |
| 3c | 3300, 3100, 2950, 1670, 1640, 1590, 1550, 1510, 1440, 1400, 1380 |
| 3d | 3300, 3100, 3000, 1670, 1640, 1580, 1540, 1510, 1470, 1380 |
| 4b* | 3100, 3000, 1720, 1680, 1610, 1530, 1450, 1400, 1370, 1320 |
| 6 | 3000, 1720, 1650, 1570, 1500, 1450, 1400, 1380, 1320 |
| 7a | 3400, 3200, 3050, 1720, 1680, 1660, 1540, 1580, 1500, 1440 |
| 7b | 3300, 3100, 3000, 1720, 1660, 1620, 1590, 1520, 1460, 1420 |
| 7c | 3400, 3200, 3000, 1720, 1660, 1580, 1520, 1450, 1370 |
| 7d | 3300, 3050, 3000, 1720, 1650, 1630, 1590, 1510, 1460, 1410 |
| 9a | 3330, 3000, 1675, 1620, 1600, 1560, 1540, 1470, 1450, 1390, 1370 |
| 9b | 3330, 3000, 1685, 1610, 1560, 1470, 1440, 1390, 1370, 1340, 1320, 1260 |
| 9c | 3350, 3000, 1670, 1615, 1560, 1490, 1460, 1420, 1380, 1330 |
| 9d | 3300, 3000, 1690, 1620, 1570, 1500, 1470, 1385, 1310 |
| 11a | 3400, 3270, 2900, 1660, 1620, 1590, 1530, 1450, 1430, 1350, 1330, 1295 |
| 11b | 3400, 3300, 3000, 1690, 1660, 1620, 1570, 1470, 1440, 1360, 1350 |
| 11c | 3300, 3000, 2900, 1680, 1600, 1570, 1540, 1430 |
| 11d | 3350, 2900, 1690, 1660, 1620, 1560, 1470, 1440 |

* ИК спектр соединения **4a** соответствует приведенному в [3].

Спектры ЯМР ^{13}C синтезированных соединений

| Соединение | Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д. |
|------------|--|
| 3b | 14.8 (NCH_2CH_3); 33.2 (C-2); 43.1 (NCH_2CH_3); 43.4 (C-3); 97.7, 106.5, 127.8, 128.3, 130.7, 138.8, 146.4, 156.3; 160.3 (C=O); 162.8 (C=O); 191.3 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$) |
| 3c | 18.7 (3- CH_2); 26.1 (NCH_3); 38.7 (C-2); 39.9 (4- CH_2); 98.8, 104.6, 128.5, 128.9, 131.1, 140.0, 146.8, 155.0; 161.4 (C=O); 164.4 (C=O); 194.1 ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{O}$) |
| 7a | 14.7 (OCH_2CH_3); 33.4 (NCH_3); 48.0 (NCH_2); 60.1 (OCH_2Me); 101.5, 104.5, 128.8, 129.1, 132.0, 138.9, 148.2, 159.0, 160.2; 164.6 (C=O); 193.1 ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{O}$) |
| 9a | 25.7 (NMe); 99.4, 105.6, 113.0, 116.4, 123.5, 126.8, 126.9, 128.4, 128.5, 131.2, 131.5, 138.5, 144.1, 144.9; 159.4 (C=O); 163.8 (C=O); 191.2 ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{O}$) |
| 11b | 26.2 (NCH_3); 32.6 (CH_2); 44.3 (CH_2NH); 58.4 (CH_2OH); 97.3, 107.1, 116.0, 118.2, 122.9, 125.7, 128.9, 129.5, 129.8, 130.2, 131.4, 142.8, 145.0, 149.8; 161.5; 164.5 (C=O); 169.6 (C=O) |
| 11d | 26.3 (NCH_3); 43.2 (CH_2Het); 97.5, 109.3, 111.4, 116.0, 118.2, 123.2, 125.8, 129.2, 129.5, 129.7, 129.8, 131.6, 142.6, 144.1, 145.4, 149.3, 149.8, 161.6; 164.4 (C=O); 169.4 (C=O) |

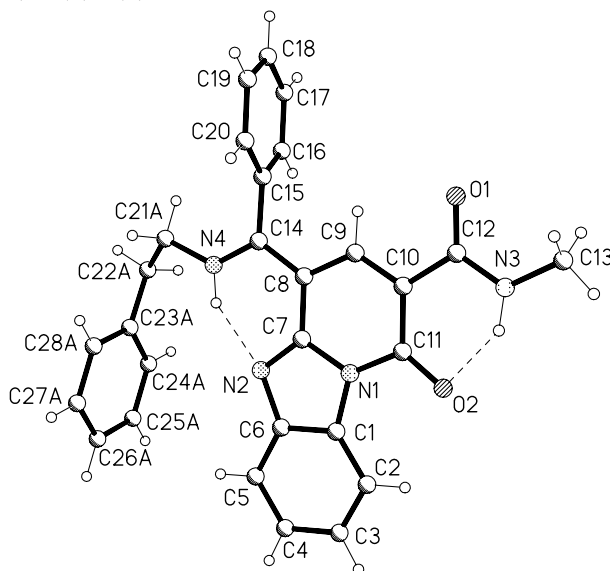
ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений

| Соединение | Химические сдвиги, ДМСО- d_6 , δ , м. д. (КССВ, J , Гц)* |
|-------------|---|
| 3a | 2.75 (3H, д, $J = 4.2$, NHCH_3); 3.91 (2H, м, H-2); 4.14 (2H, т, $J = 9.3$, H-3); 7.52 (5H, м, C_6H_5); 8.31 (1H, с, H-7); 8.90 (1H, уш. с, NHMe); 9.39 (1H, уш. с, 1-NH) |
| 3b | 1.08 (3H, т, $J = 7.2$, NHCH_2CH_3); 3.21 (2H, м, NHCH_2CH_3); 3.92 (2H, м, H-2); 4.13 (2H, т, $J = 9.0$, H-3); 7.52 (5H, м, C_6H_5); 8.32 (1H, с, H-7); 9.02 (1H, уш. с, NHEt); 9.37 (1H, уш. с, 1-NH) |
| 3c | 2.04 (2H, м, H-3); 2.75 (3H, д, $J = 4.5$, NHCH_3); 3.52 (2H, м, H-2); 3.99 (2H, м, H-4); 7.39–7.65 (5H, м, C_6H_5); 8.31 (1H, с, H-8); 8.92 (1H, кв, $J = 4.5$, NHMe); 10.88 (1H, уш. с, 1-NH) |
| 3d | 1.07 (3H, т, $J = 6.6$, NCH_2CH_3); 2.06 (2H, м, H-3); 3.47 (2H, м, NCH_2CH_3); 3.53 (2H, м, H-2); 3.98 (2H, м, H-4); 7.40–7.61 (5H, м, C_6H_5); 8.32 (1H, с, H-8); 9.05 (1H, уш. т, NHCH_2CH_3); 10.87 (1H, уш. с, 1-NH) |
| 4b** | 1.28 (12H, м, $4\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.18 (4H, кв, $J = 7.1$, $2\text{NCH}_2\text{Me}$), 4.37 (4H, кв, $J = 6.4$, $2\text{OCH}_2\text{Me}$), 7.52–7.65 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 8.17 (2H, с, 4-2H) |
| 6 | 1.30 (6H, т, $J = 6.6$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.96 (4H, т, $J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{S}$); 3.59 (6H, с, 2NCH_3); 3.85 (4H, м, 2CH_2); 4.26 (4H, кв, $J = 6.6$, $2\text{OCH}_2\text{Me}$); 7.45–7.54 (5H, м, C_6H_5); 8.44 (2H, с, 4-2H); 10.70 (2H, с, 2NH) |
| 7a | 1.15 (6H, т, $J = 6.9$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3.40 (6H, с, 2NCH_3); 3.65 (4H, уш. с, 2NCH_2); 4.07 (4H, кв, $J = 6.9$, $2\text{OCH}_2\text{Me}$); 7.45–7.56 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.04 (2H, с, 2H-4); 9.34 (2H, с, 2NH) |
| 7b | 1.14 (12H, м, $4\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.46 (4H, уш. с, 2NCH_2); 4.05 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{Me}$); 7.48–7.57 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.05 (2H, с, 2H-4); 8.76 (2H, с, 2NH) |
| 7c | 1.15 (6H, т, $J = 7.2$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.03 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2); 3.21 (4H, м, 2NCH_2); 3.43 (6H, с, 2NCH_3); 4.08 (4H, кв, $J = 7.2$, OCH_2Me); 7.44–7.61 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.08 (2H, с, 2H-4); 9.43 (2H, с, 2NH) |
| 7d | 1.16 (12H, м, $4\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.99 (2H, т, $J = 6.3$, CH_2); 3.17 (4H, м, 2NCH_2); 4.08 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{Me}$); 7.48–7.62 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.02 (2H, с, 2H-4); 8.89 (2H, с, 2NH) |
| 9a | 2.85 (3H, д, $J = 3.6$, NHCH_3); 7.48 (1H, м, H_{Ar}); 7.63–7.69 (6H, м, H_{Ar}); 7.84 (1H, м, H-9); 8.68 (1H, с, H-2); 8.70 (1H, м, H-6); 9.00 (1H, уш. с, NHMe); 13.71 (1H, с, 10-NH) |
| 9b | 1.16 (3H, т, $J = 6.3$, NHCH_2CH_3); 3.36 (2H, м, NHCH_2CH_3); 7.49 (1H, м, H_{Ar}); 7.62–7.76 (6H, м, H_{Ar}); 7.88 (1H, м, H-9); 8.69 (1H, с, H-2); 8.71 (1H, м, H-6); 9.11 (1H, уш. с, NHEt); 13.73 (1H, с, 10-NH) |
| 9c | 2.87 (3H, д, $J = 2.7$, NHCH_3); 7.66 (7H, м, H_{Ar}); 8.23 (1H, м, H-9); 8.74 (1H, с, H-2); 9.02 (1H, уш. с, NHMe); 9.20 (1H, м, H-6) |
| 9d | 1.18 (3H, т, $J = 6.6$, NHCH_2CH_3); 3.34 (2H, м, NHCH_2CH_3); 7.68–7.83 (7H, м, H_{Ar}); 8.26 (1H, м, H-9); 8.78 (1H, с, H-2); 9.15 (1H, уш. с, NHEt); 9.24 (1H, м, H-6) |
| 11a | 2.79 (3H, д, $J = 4.2$, NHCH_3); 3.51 (2H, уш. с, CH_2); 3.67 (2H, уш. с, CH_2); 5.25 (1H, уш. с, OH); 7.37–7.82 (8H, м, H_{Ar}); 7.98 (1H, с, H-2); 8.54 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 9.00 (1H, кв, $J = 4.2$, NHMe); 12.82 (1H, уш. с, NH) |
| 11b | 1.85 (2H, т, $J = 6.3$, CH_2); 2.80 (3H, д, $J = 4.2$, NHCH_3); 3.50–3.61 (4H, м, 2CH_2); 4.62 (1H, т, $J = 4.8$, OH); 7.36–7.80 (8H, м, H_{Ar}); 7.98 (1H, с, H-2); 8.54 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 9.00 (1H, кв, $J = 4.2$, NHMe); 12.74 (1H, уш. с, NH) |
| 11c | 2.78 (3H, д, $J = 4.8$, NHCH_3); 2.99 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2Ph); 3.69 (2H, м, CH_2NH); 7.23–7.52 (13H, м, H_{Ar}); 7.93 (1H, с, H-2); 8.52 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 8.96 (1H, кв, $J = 4.8$, NHMe); 12.64 (1H, т, $J = 6.6$, NH) |
| 11d | 2.80 (3H, д, $J = 4.5$, NHCH_3); 4.69 (2H, д, $J = 4.5$, CH_2Het); 6.37 (1H, м, Het); 6.44 (1H, м, Het); 7.36–7.73 (9H, м, H_{Ar}); 8.01 (1H, с, H-2); 8.52 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 8.95 (1H, кв, $J = 4.5$, NHMe); 12.85 (1H, уш. т, NH) |

* Спектр ЯМР ^1H соединения **4a** соответствует приведенному в работе [3], спектр ЯМР ^1H соединения **6** зарегистрирован в CDCl_3 .

Найдено, что продуктами аминирования 4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]-имидазо[1,2-*a*]пиридина **9a** алкиламидами **10a–d** являются 1-(алкиламино)-*o*-фенилметилден-3-метилкарбамоил-4-оксо-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины **11a–d**, причем реакция протекает с препаративными выходами (69–82%). 3-Алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4Н-бензо[4,5]-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридины **9c,d** в подобную реакцию с алкиламидами **10a–d** не вступают. Убедительным признаком осуществления данного взаимодействия является отсутствие в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **11b,d** весьма характерных сигналов углерода карбонильной группы бензоильного фрагмента, которые в спектрах ЯМР ^{13}C 1,6-аннелированных производных 5-алкилкарбамоил-3-бензоилпиридин-2-она **3b,c**, **9a** наблюдаются в области 191.2–194.1 м. д.

Структура соединения **11c** была исследована методом РСА (табл. 5 и рисунок). Интересной особенностью его молекулярной структуры является образование достаточно прочных внутримолекулярных водородных связей N–H...N и N–H...O, замыкающих 6-членные циклы N(4)C(14)C(8)C(7)N(2)H(4) и N(3)C(10–12)O(2)H(3).



Общий вид молекулы 3-метилкарбамоил-4-оксо-1-(2-фенилэтиламино)фенилметилден-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридина **11c**.

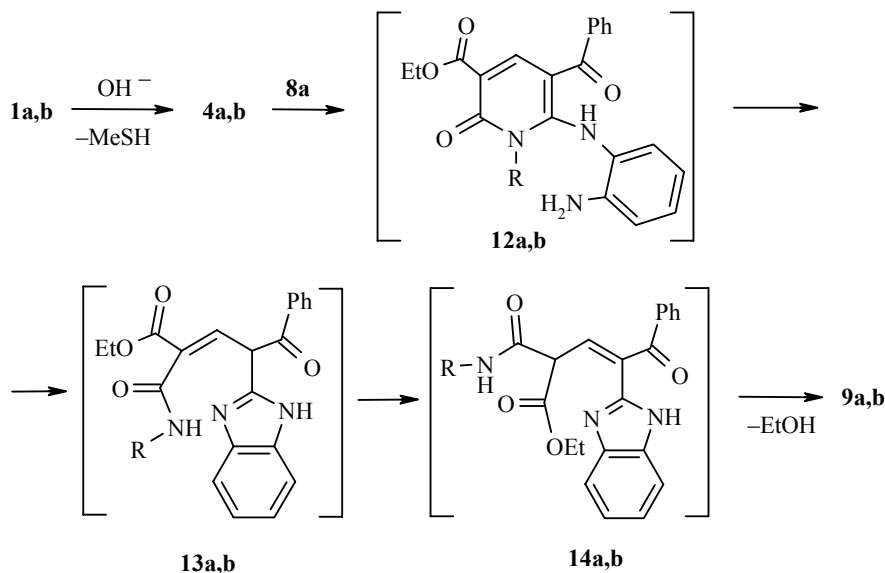
Т а б л и ц а 5

Основные длины связей соединения **11c**

| Связь | <i>l</i> , Å | Связь | <i>l</i> , Å |
|-----------|--------------|-------------|--------------|
| C(1)–N(2) | 1.328(2) | C(7)–C(8) | 1.391(2) |
| C(1)–C(2) | 1.400(3) | C(8)–N(5) | 1.353(2) |
| C(2)–C(3) | 1.363(3) | C(8)–N(4) | 1.386(2) |
| C(3)–N(1) | 1.376(2) | C(9)–N(5) | 1.321(2), |
| N(1)–N(2) | 1.377(2), | C(9)–C(10) | 1.419(3), |
| N(3)–N(4) | 1.3597(19) | C(10)–C(11) | 1.357(3), |
| C(6)–N(3) | 1.338(2) | C(11)–N(4) | 1.368(2) |
| C(6)–C(7) | 1.399(2) | | |

На основании экспериментальных данных можно предположить следующую схему механизма рециклизации дигидропиридин-2-онов **1a,b** в бициклические производные бензимидазола **9a,b**. Вероятно, первыми стадиями реакции являются гидролиз и аминирование дигидропиридин-2-онов **1a,b**, соответственно, в соединения **4a,b** и интермедиаты **12a,b**. Следует отметить, что последние, по всей видимости, могут получаться и непосредственно при аминировании дигидропиридин-2-онов **1a,b** *o*-фенилендиамином **8a** [1]. Промежуточные продукты **12a,b**, возможно, подвергаются внутримолекулярной нуклеофильной атаке свободной аминогруппы *o*-фенилендиаминового фрагмента по эндоциклическому атому N, превращаясь при этом в производные бензимидазола **13a,b**. Последние, по всей видимости, через наиболее выгодную для внутримолекулярной циклизации конформацию **14a,b** трансформируются в бициклические гетеросоединения **9a,b**. Очевидно, подобным образом осуществляются и рециклизации дигидропиридин-2-онов **1a,b** в 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **3a,b**, 6-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-2H-пиридо[1,2-*a*]пиримидины **3c,d** и 4-оксо-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло-[3,2-*a*]пиридины **9c,d**.

Известно, что замещенные бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины и бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридины проявляют фунгицидные [7, 8], антимикробные [9], противораковые [8, 10], противовирусные [11] и антибактериальные [8] свойства. Таким образом, в результате проведенных нами исследований, найдены новые возможности в синтезе и функционализации 1,6-аннелированных производных 3-алкилкарбамоил-5-бензоилпиридин-2-она **3a-d**, **9a-d** – перспективных биологически активных соединений.



12–14 a R = Me, b R = Et

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **11c**, выращенного из этанола, с линейными размерами $0.48 \times 0.28 \times 0.12$ мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II ($\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монокроматор, $\theta_{\text{max}} = 26.56^\circ$, сегмент сферы $-11 \leq h \leq 16$, $-13 \leq k \leq 15$, $-17 \leq l \leq 17$). Всего было собрано 14 214 отражений, из которых 4436 являются симметрически независимыми (R -фактор усреднения 0.034). Кристаллы соединения **11c**: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 448.51$, моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$ (№ 14), $a = 13.2132(10)$, $b = 12.6692(9)$, $c = 14.7662(13)$ Å, $\beta = 111.446(3)^\circ$, $V = 2300.7(3)$ Å³, $Z = 4$, $d_c = 1.295$, $\mu = 0.084$ мм⁻¹, $F(000) = 944$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 и SHELXL97 [12, 13]. Атомы фенильных колец C(23–29), а также атомы C(21), C(22) и сопутствующие им протоны разупорядочены по двум позициям А и В с заселенностями 55 и 45% соответственно. Все атомы водорода, связанные с атомами углерода, посажены геометрически, а атомы Н(N), участвующие в образовании водородных связей, выявлены объективно и уточнены изотропно. В уточнении использовано 2666 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (364 уточняемых параметра, число отражений на параметр 7.32, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1P)^2]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS (отношение минимальной к максимальной коррекции $T_{\text{min}}/T_{\text{max}} = 0.85$). Окончательные значения факторов расходимости $R1(F^2) 0.0955$, $R_w(F^2) 0.1679$, GooF 0.995 по всем отражениям и $R1(F) 0.0492$, $R_w(F^2) 0.1331$, GooF 0.993 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.25 и -0.18 е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **11c** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 6839232).

6-Алкилкарбамоил-8-бензоил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридины 3a,b, **7-алкилкарбамоил-9-бензоил-6-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-2H-пиридо[1,2-*a*]пиримидины 3c,d**, **3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины 9a,b**, **3-алкилкарбамоил-1-бензоил-4-оксо-4H-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридины 9c,d**. Раствор 1 ммоль 1,2-дигидропиридин-2-она **1a,b** и 1.5 ммоль амина **2a,b** (1.0 ммоль амина **8a,b**) в 4 мл 2-пропанола кипятят 2–6 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок соединений **3a–d**, **9a–d**. При упаривании фильтрата выделяют дипиридилосиды **4a,b**.

1-Алкил-6-(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)окси-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридины 4a,b получают по методике [3].

N,N'-Ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтаны (1,3-диаминопропаны) **7a–d**. К раствору 1 ммоль 1,2-дигидропиридин-2-она **1a,b** (дипиридилосида **4a,b**) в 3 мл 2-пропанола при перемешивании по каплям добавляют раствор 0.5 ммоль амина **2a,b** в 3 мл 2-пропанола. Реакционную массу выдерживают 3 ч при 20 °С и отфильтровывают осадок соединения **7a–d**.

Рециклизация N,N'-ди(1-алкил-5-бензоил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-

дигидропиридин-6-ил)-1,2-диаминоэтана (7а) в 8-бензоил-6-метилкарбамоил-5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (3а). Раствор 0.626 г (1 ммоль) соединения 7а и 0.18 г (3 ммоль) диаминоэтана 2а в 4 мл 2-пропанола кипятят 5 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок соединения 3а, выход 0.559 г (81%).

Ди[2'-(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)аминоэтил]дисульфид (6). Раствор 0.331 г (1 ммоль) 1,2-дигидропиридин-2-она 1а, 0.170 г (1.5 ммоль) гидрохлорида 1-амино-2-меркаптоэтана и 0.152 г (1.5 ммоль) триэтиламина в 4 мл 2-пропанола кипятят 3 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок соединения 6.

Аминирование 4-оксо-4,10-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридина (9а) алкиламинами 10. Смесь 0.345 г (1 ммоль) соединения 9а и 3 ммоль алкиламина 10 выдерживают 10–20 мин при температуре 120–140 °С, охлаждают, кипятят с 3 мл 2-пропанола, охлаждают и отфильтровывают осадок соединения 11.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, Э. Б. Русанов, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1660 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1411 (2007)].
2. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1216 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 979 (2008)].
3. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1089 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 876 (2008)].
4. В. Н. Брицун, Е. И. Майборода, М. О. Лозинский, *ХТС*, 472 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 366 (2008)].
5. Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, *ЖОрХ*, **43**, 142 (2007).
6. D. G. Hehemann, W. Winnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 393 (1994).
7. S. Demirayak, K. Gueven, *Pharmazie*, **50**, 527 (1995).
8. A. M. Youssef, E. Noaman, *Arzneim.-Forsch.*, **57**, 547 (2007).
9. S. Demirayak, U. A. Mohsen, P. Chevallet, H. Erdeniz, *Farmaco*, **12**, 825 (1996).
10. S. A. M. El-Hawash, E. A. M. Badawey, T. Kappe, *Pharmazie*, **54**, 341 (1999).
11. T. Chiba, S. Snigeta, Y. Numazaki, *Biol. Pharm. Bull.*, **18**(8), 1081 (1995).
12. G. M. Sheldrick, SHELXS-97, *Program for the Solution of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany (1997).
13. G. M. Sheldrick, SHELXL-97, *Program for the Refinement of Crystal Structures*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany (1997).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев-94, 02660, Украина
e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило 16.03.2009