

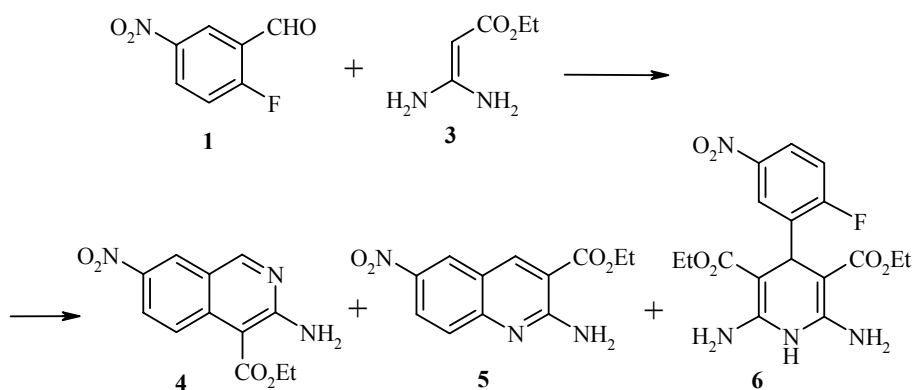
И. И. Елисеев (мл.), Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов,
А. А. Потехин

**КОНКУРЕНТНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
 КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗИНОВ И ДИГИДРОПИРИДИНОВ
 В РЕАКЦИИ ЭТИЛ-3,3-ДИАМИНОАКРИЛАТА
 с *o*-ГАЛОГЕНКАРБАЛЬДЕГИДАМИ**

Изучено влияние числа и реакционной способности атомов галогена в *орто*-положениях к формильной группе в хинолин-3-карбальдегидах и 3-нитробензальдегидах на конкуренцию процессов образования дигидропиридина и конденсированного азина в реакции с этил-3,3-диаминоакрилатом. Показано, что в ряду хинолин-3-карбальдегидов направление реакции определяется количеством атомов хлора: 2- и 4-хлорхинолин-3-карбальдегиды дают дигидропиридины, а в реакции с 2,4-дихлорхинолин-3-карбальдегидом образуется бензо[*c*][2,7]нафтиридин. В случае нитробензальдегидов основными продуктами являются дигидропиридины, что указывает на решающее влияние малой электрофильности ароматического кольца.

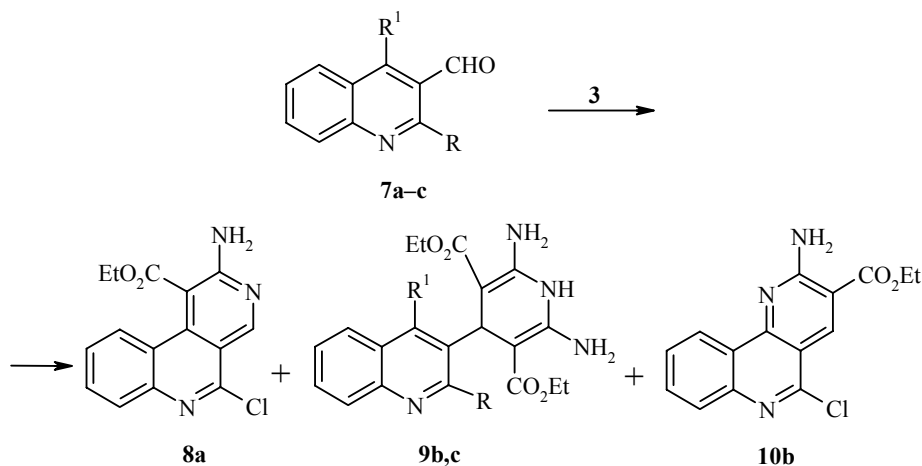
Ключевые слова: бензонафтиридин, дигидропиридин, этил-3,3-диаминоакрилат, реакция Ганча, циклоконденсация.

В изученной нами недавно реакции α -ацилацетамидинов (существующих в растворе в таутомерной форме ендиаминов) с 5-нитро-2-фторбензальдегидом (**1**) и 2-метилсульфанил-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидом (**2**) основными продуктами являются изохинолины и пиридо[4,3-*d*]пиримидины соответственно [1, 2]. α -Ацилацетамидины реагируют при этом как C,N-динуклеофилы. Реакции происходят с одинаковой хемоселективностью: атом α -углерода амидина замещает атом галогена в ароматическом кольце, а аминогруппа связывается с формильным атомом углерода. Однако в случае реакции этил-3,3-диаминоакрилата (**3**) с альдегидом **1** циклоконденсация сопровождается конкурирующей реакцией – образованием дигидропиридина **6** по реакции Ганча. Эта реакция протекает с участием двух молекул ендиамина и одной молекулы альдегида. При этом в альдегиде реагирует только карбонильная группа, а атом галогена в ароматическом ядре не затрагивается. Кроме того, в реакции образуется заметное количество хинолина **5**, который, также как и дигидропиридин **6**, образуется в результате атаки углеродным нуклеофильным центром ендиамина по формильной группе. В то же время, в реакции ендиамина **3** с соединением **2** с почти количественным выходом образуется только соответствующий пиридо[4,3-*d*]пиримидин.



Мы предположили, что различное направление реакции ендиамина **3** с альдегидами **1** и **2** может быть вызвано двумя причинами. Первая – это значительное увеличение электрофильности атома углерода, связанного с атомом галогена (увеличение "активности" галогена), по отношению к формильной группе при переходе от бензальдегида **1** к пиримидинкарбальдегиду **2**; и вторая – наличие в карбальдегиде **2** двух *орто*-заместителей, которые существенно затрудняют подход углеродного нуклеофильного центра к формильной группе. Для оценки влияния этих факторов на направление реакции мы изучили поведение ендиамина **3** в реакциях с некоторыми π -дефицитными альдегидами, различающимися числом и реакционной способностью атомов галогена в *орто*-положении к формильной группе.

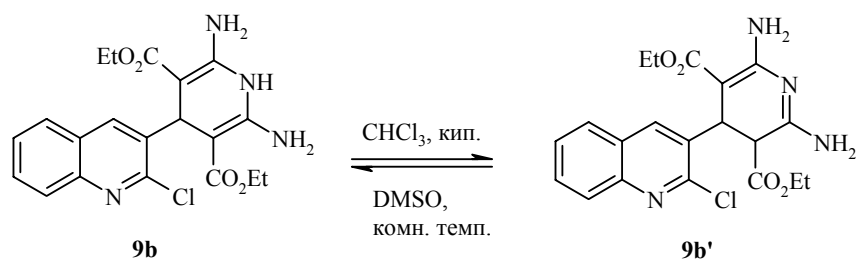
Реакции проводили в ДМФА при комнатной температуре. Строение полученных соединений установлено на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .



8a R = R¹ = Cl (77%); **9b** R = Cl, R¹ = H (42%), **c** R = H, R¹ = Cl (72%);
10b R = Cl, R¹ = H (25%)

В реакции альдегида **7a** с ендиамином **3** с выходом 77% был выделен бензо[с][2,7]нафтиридин **8a**. В его корреляционном спектре NOESY наблюдаются интенсивные кросс-пики между сигналом метиленового фрагмента карбоэтоксигруппы и дублетом протона H-10 (7.97 м. д.).

При взаимодействии ендиамина **3** с альдегидом **7b** основным продуктом является дигидропиридин **9b**. Судя по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси дигидропиридин **9b** получается в виде двух таутомерных 1,4- и 3,4-дигидроформ в соотношении 10:7. Однако при перекристаллизации из хлороформа 1,4-дигидропиридин **9b** переходит в 3,4-дигидроформу **9b'**, которая была выделена и охарактеризована. В ЯМР ^1H спектре 3,4-дигидропиридина **9b'** сигналы протонов в положениях 3 и 4 дигидропиридинового кольца представляют собой синглеты. Для доказательства структуры 3,4-дигидропиридина **9b'** был снят спектр COSY, в котором наблюдаются кросс-пики, обусловленные очень слабым ССВ между этими протонами. Кроме того, наблюдаются слабые кросс-пики между протоном в положении 4 дигидропиридинового кольца и протоном в положении 4 хинолина. При длительном выдерживании (~1 мес) 3,4-дигидропиридина **9b'** в растворе DMSO-d_6 он нацело переходит в 1,4-дигидроформу **9b**.



В этой реакции, помимо основного продукта, неожиданно образовался бензо[h][1,6]нафтиридин **10b**, выделенный с выходом 25%. Его строение установлено спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и NOESY. В корреляционном спектре NOESY наблюдаются кросс-пики, обусловленные ЯЭО между протоном в положении 4 и протонами карбоэтоксигруппы.

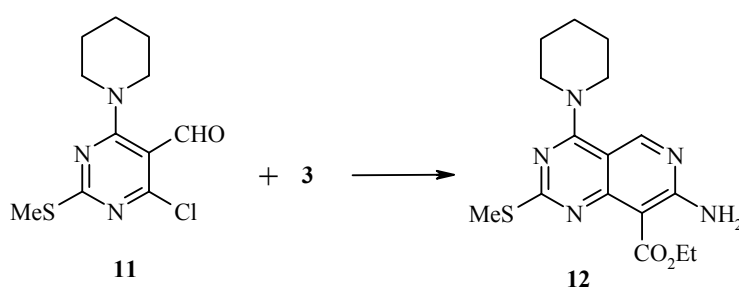
Родственные реакции были описаны ранее [4]. Авторы осуществили прямое некатализируемое аминирование 5-азациннолина различными аминами. Показано, что окислителем в этих реакциях является кислород воздуха.

Реакция ендиамина **3** с альдегидом **7b** была осуществлена также в альтернативных условиях, а именно, при 50 °С и постепенном добавлении раствора ендиамина **3** к раствору альдегида в ДМФА. При этом выход бензо[h][1,6]нафтиридина **10b** составил 33%. При проведении реакции альдегида **7b** с гидрохлоридом ендиамина **3** в ДМФА в присутствии поташа при комнатной температуре (условия описаны в работе [1]) была выделена только смесь 1,4-дигидропиридина **9b** и 3,4-дигидропиридина **9b'** в соотношении 2:1, не содержащая бензонафтиридина **10b**.

В реакции альдегида **7c** с ендиамином **3** также образуется только

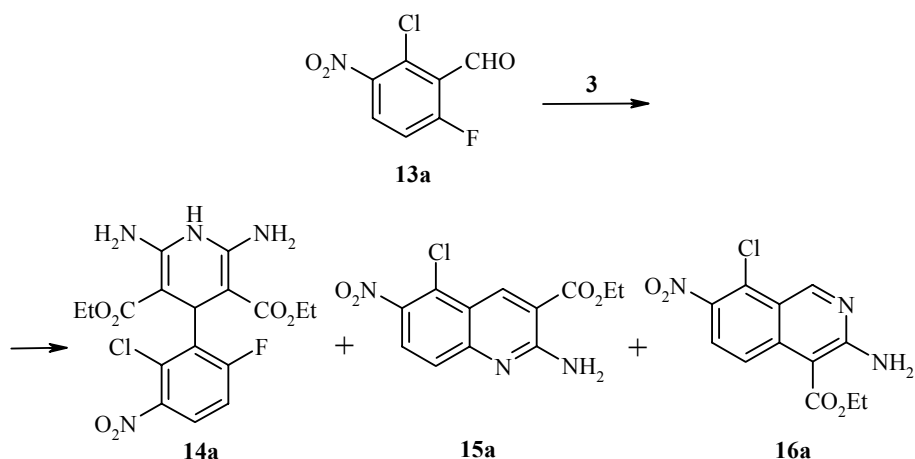
дигидропиридин **9c** в виде смеси таутомерных 1,4- и 3,4-дигидроформ (соотношение ~ 6:1), содержащий небольшое количество примесей. Чистый 1,4-дигидропиридин **9c** с выходом 86% был получен при проведении реакции альдегида **7c** с гидрохлоридом ендиамина **3** в ДМФА в присутствии поташа при комнатной температуре. При проведении реакции в этих условиях таутомерный 3,4-дигидропиридин не образуется. Несмотря на то, что положение 4 хинолинового кольца активнее по отношению к нуклеофильной атаке, чем положение 2, мы и в этом случае не наблюдали образования бензонафтиридинов – продуктов замещения атома хлора.

Альдегид **11** реагирует с ендиамином **3** по тому же пути, что и его аналог 2-метилсульфанил-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (**2**) [2]. С выходом 60% был выделен только один продукт – пиридо[4,3-*d*]пиримидин **12**.

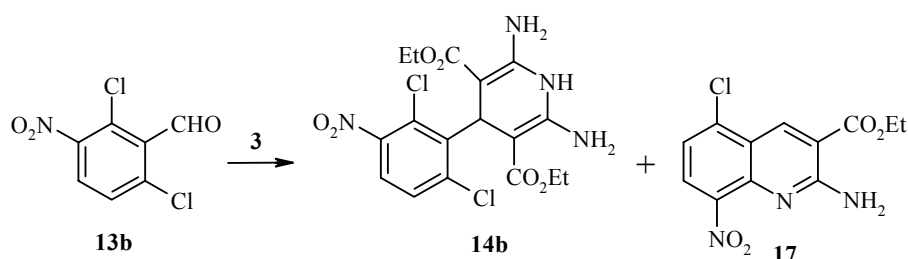


Его строение подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C . Значение прямой КССВ $^1J_{\text{C5-H}} = 179$ Гц, которое указывает на расположение фрагмента C–H непосредственно рядом с пиридиновым атомом азота, позволяет сделать выбор между двумя изомерными пиридопиримидинами. В корреляционном спектре NOESY наблюдаются кросс-пики, обусловленные ЯЭО между протонами метилсульфанильной группы и протонами карбоэтоксигруппы, что свидетельствует об их относительно близком расположении, которое реализуется только в структуре пиридо[4,3-*d*]пиримидина **12**. Альдегид **11**, как мы и ожидали, оказался значительно менее активным, чем альдегид **2**, реакция с ним проходит при комнатной температуре за 3.5 мес, в то время как с альдегидом **2** – за несколько минут.

В реакции ендиамина **3** с альдегидом **13a** (также как и с альдегидом **1** [1]) образуется смесь дигидропиридина **14a** и, предположительно, хинолина **15a** и изохинолина **16a** в соотношении 5:2:2. При проведении реакции с гидрохлоридом ендиамина в присутствии поташа был выделен чистый 1,4-дигидропиридин **14a** с выходом 89%. Соединения **15a** и **16a** выделены не были, и вывод об их структуре сделан только на основании спектра ЯМР ^1H реакционной смеси.



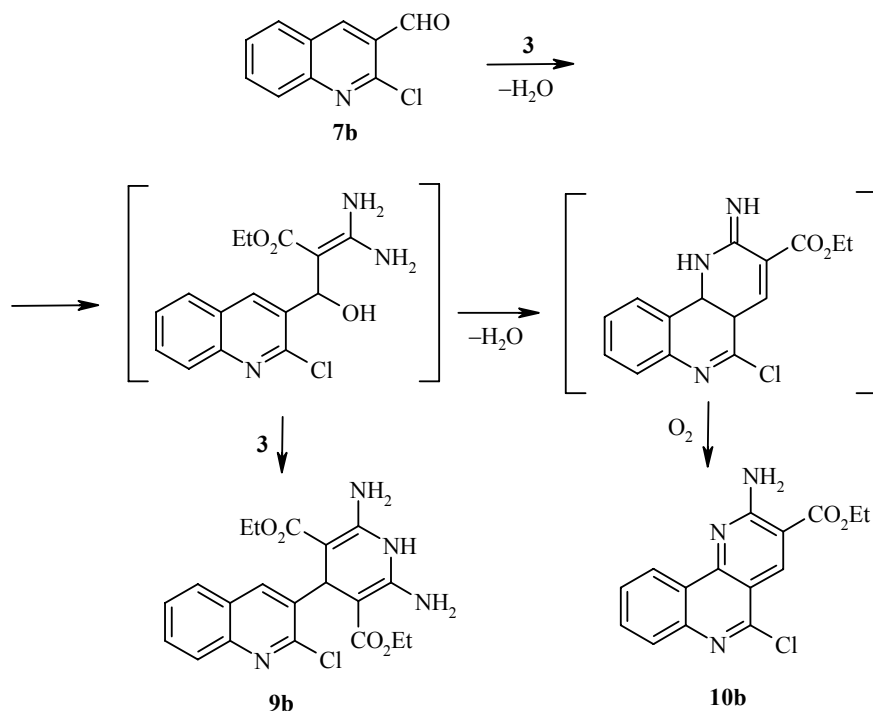
Альдегид **13b** оказался значительно менее активным, чем альдегид **13a** и реакция с ним идет существенно медленнее. При этом образуется смесь дигидропиридина **14b** и хинолина **17** в соотношении 2:1. Дигидропиридин **14b** существует в виде смеси двух ротамеров в соотношении 2:1, о чем свидетельствует двойной набор сигналов в спектре ЯМР ^1H .



На то, что соединение **17** имеет структуру именно хинолина указывают значение прямой КССВ $^1J_{\text{C}_4-\text{H}} = 166.3$ (для С-1 в изохинолине $^1J_{\text{C}_1-\text{H}} = 178$ Гц и для С-4 в хинолине $^1J_{\text{C}_4-\text{H}} = 162$ Гц [3], которые мало зависят от характера заместителей в кольце). О том, что заместился именно атом хлора в *орто*-положении к нитрогруппе, можно судить на основании того, что спектр ЯМР ^1H хинолина **17** не совпадает со спектром хинолина **15a**, образующегося в реакции ендиамина **3** с альдегидом **13a**.

Результаты реакций в ряду хинолинкарбальдегидов убедительно доказывают решающую роль наличия двух атомов хлора в *орто*-положении к формильной группе при выборе направления реакции. В то время, как в реакциях с альдегидами **7b** и **7c** атомы галогена не затрагиваются, а образуются дигидропиридины **9b** и **9c**, альдегид **7a** дает только бензоафтиридин **8a**. При этом реакция идет по более активному положению 4. Несколько неожиданным явился факт образования бензоафтиридина **10b** в реакции альдегида **7b** с ендиамином **3**. Однако он также согласуется с нашим предположением, так как является продуктом окисления промежуточного интермедиата, образующегося, скорее всего, после присоеди-

нения одной молекулы ендиамина углеродным нуклеофильным центром к формильной группе и циклизации путем присоединения аминогруппы в положение 4.



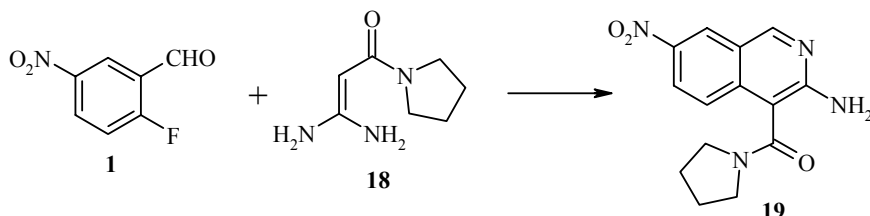
Альдегид **11** реагирует с той же хемоселективностью, что и хлорпиримидинкарбальдегид **2** [2], а именно, углеродный нуклеофильный центр участвует в стадии ароматического нуклеофильного замещения галогена, а атом азота ендиамина образует связь с формильной группой. Этот результат подтверждает предположение о влиянии двух *орто*-заместителей, затрудняющих подход к формильной группе, на направление реакции несмотря на пониженную активность кольца.

Результат реакции альдегида **13a** с ендиамином **3** в целом аналогичен результату с альдегидом **1**. Существенного влияния дополнительного атома хлора в *орто*-положении не обнаруживается. Однако наблюдается некоторое увеличение доли продуктов циклоконденсации с участием атома фтора. А именно, соотношение дигидропиридина **14a**, хинолина **15a** и изохинолина **16a** в выделенной смеси составило 5:2:2, в то время, как в реакции с альдегидом **2** аналогичные продукты получались в соотношении 10:3:3.

Альдегид **13b** оказался существенно менее реакционноспособным. Результат его реакции с ендиамином **3** не согласуется с исходным предположением о влиянии на направление реакции наличия двух атомов галогена в *орто*-положении к формильной группе. Оба выделенных основных продукта, дигидропиридин **14b** и хинолин **17**, образуются путем атаки углеродного нуклеофильного центра ендиамина по формильной группе. Это можно связать с очень малой реакционной способностью кольца

("активностью" атома хлора) в альдегиде **13b**. Помимо того, что хлор сильно уступает по активности фтору, наличие атома хлора в *орто*-положении к нитрогруппе, возможно, уменьшает ее электроноакцепторное воздействие на кольцо. Таким образом, можно предположить, что реакция ароматического нуклеофильного замещения протекает в данном случае настолько медленно, что реакция присоединения по формильной группе преобладает, несмотря на стерические препятствия. При этом, для интермедиата, образующегося после присоединения одной молекулы ендиамина, есть два возможных пути продолжения реакции: первый – присоединение второй молекулы с образованием дигидропиридина и второй – циклизация с замещением атома хлора и образованием хинолина **17**. Такой результат во многом аналогичен результату, полученному в реакции ендиамина **3** с 2-хлорхинолин-3-карбальдегидом (**7b**), где также помимо дигидропиридина **9b** по реакции Ганча образуется некоторое количество продукта первоначальной атаки атома α -углерода по формильной группе, с последующей циклизацией в ароматическое кольцо. В этом случае, даже в отсутствие уходящей группы, циклизация происходит по более активному положению 4 путем окислительного замещения атома водорода. В случае с 3-нитро-2,6-дихлорбензальдегидом (**13b**) более активным при циклизации является атом хлора, находящийся в *орто*-положении к нитрогруппе.

Примечательно, что в реакциях ендиаминов с альдегидом **1** образование дигидропиридина наблюдалось только в случае одного ендиамина – диаминоакрилата **3** [1]. Например, в реакции альдегида **1** с ендиамином **18** образуется только изохинолин **19**, который был выделен с высоким выходом.



Более того, ендиамин **18** даже в реакции с 5-нитро-2-хлорбензальдегидом, в котором атом галогена существенно менее активен, дает только изохинолин **19**, хотя и с невысоким выходом (30%). Характерные для дигидропиридина типа **6** сигналы в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси совершенно отсутствовали.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц), растворитель ДМСО- d_6 (соединения **8a**, **9b'**, **c**, **10b**, **12**, **13a**, **14a**, **17**, **19**) и CDCl_3 (соединение **11**), в качестве внутренних стандартов использовали сигналы растворителей для δ 2.50 и 7.26 (для ядер ^1H), 39.7 и 77.7 м. д. (для ^{13}C) соответственно. В спектрах ЯМР ^1H КССВ измерены в приближении первого порядка. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan MAT Incos 50.

Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett–Packard HP-185B. Чистота препаратов и степень протекания реакций контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Альдегиды **13a** и **13b** получены нитрованием коммерчески доступных 2-фтор-6-хлор- и 2,6-дихлорбензальдегидов в условиях, описанных для 5-нитро-2-фторбензальдегида (**1**) [5].

Реакция диаминоакрилата **3 с 2,4-дихлорхинолин-3-карбальдегидом (**7a**)** [6]. К раствору 0.97 г (4.3 ммоль) альдегида **7a** в 5 мл сухого ДМФА добавляют 1.17 г (9.0 ммоль) ендиамина **1**. Раствор оставляют на ночь при 4 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 1.0 г (77%) **этилового эфира 2-амино-5-хлорбензо[с][2,7]нафтиридин-1-карбоновой кислоты (**8a**)** с т. пл. 225–227 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 4.48 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 7.24 (2H, с, NH₂); 7.66 (1H, т, *J* = 7.8, H-9); 7.82 (1H, т, *J* = 7.8, H-8); 7.89 (1H, д, *J* = 7.8, H-10); 7.97 (1H, д, *J* = 7.8, H-7); 9.23 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.4 (CH₃); 63.0 (CH₂); 102.3 (C-1); 112.5 (C-10a); 121.5 (C-4a); 126.5 (C-9); 127.8 (C-10); 129.9 (C-8); 132.4 (C-7); 139.1 (C-10b); 146.0 (C-6a); 150.8 (C-2); 153.5 (C-4, ¹J_{C-H} = 183); 158.9 (C-5); 169.4 (CO). Найдено, %: C 59.90; H 4.00; N 13.78. C₁₅H₁₂ClN₃O₂. Вычислено, %: C 59.71; H 4.01; N 13.93.

Реакция диаминоакрилата **3 с 2-хлорхинолин-3-карбальдегидом (**7b**)**. А. К раствору 0.72 г (3.7 ммоль) соединения **7b** [7] в 10 мл сухого ДМФА добавляют 1.02 г (7.8 ммоль) ендиамина **3**. Оставляют при комнатной температуре на 4 дн. Растворитель упаривают при пониженном давлении и температуре 40 °С. К остатку приливают 40 мл воды. Оставляют на 2 ч при 4 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.3 г смеси дигидропиридина **9b**, дигидропиридина **9b'** и бензонафтиридина **10b**. Сигналы 1,4-дигидропиридина **9b**, наблюдаемые в спектре ЯМР ¹H смеси, δ, м. д.: 0.95 (6H, т, *J* = 8.0, CH₃); 3.84 (4H, к, *J* = 8.0, CH₂); 5.06 (1H, с, H-4); 7.17 (4H, с, NH₂); 8.71 (1H, с, NH). Смешивают полученные кристаллы с 35 мл хлороформа, нагревают до кипения, выпавший из раствора осадок отфильтровывают, промывают хлороформом и высушивают. Получают 0.65 г (42%) **диэтилового эфира 2,6-диамино-4-(2-хлор-3-хинолил)-3,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**9b'**)** с т. пл. 253–255 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.93 (3H, т, *J* = 7.4, CH₃); 1.18 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 3.63 (1H, с, H-3); 3.78 (1H, м, CH₂); 3.91 (1H, м, CH₂); 4.16 (2H, м, CH₂); 4.90 (1H, с, H-4); 6.72 (1H, с, 2-NH₂); 7.30 (1H, с, 3-NH₂); 7.53 (1H, с, 3-NH₂); 7.60 (1H, т, *J* = 8.0, H_{хин}-7); 7.77 (1H, с, H_{хин}-4); 7.78 (1H, т, *J* = 8.0, H_{хин}-6); 7.95 (2H, м, H_{хин}-5,8); 8.09 (1H, с, 2-NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 15.0 (CH₃); 37.1 (C-4); 48.5 (C-3); 57.9 (CH₂); 61.5 (CH₂); 72.6 (C-5); 127.4 (C_{хин}-3); 127.9 (C_{хин}-6); 128.18 (C_{хин}-8); 128.22 (C_{хин}-5); 130.9 (C_{хин}-7); 134.8 (C_{хин}-4a); 137.2 (C_{хин}-4); 146.6 (C-2); 150.7 (C_{хин}-8a); 162.3 (C_{хин}-2); 168.3 (CO); 168.7 (CO). Найдено, %: C 57.49; H 5.11; N 13.44. C₂₀H₂₁ClN₄O₄. Вычислено, %: C 57.63; H 5.08; N 13.44.

Бензонафтиридин **10b**, содержащийся в фильтрате, очищают хроматографически, элюируя смесью хлороформ–метанол с содержанием метанола 2%. После перекристаллизации из этанола получают 0.27 г (25%) **этилового эфира 2-амино-5-хлорбензо[h][1,6]нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**10b**)** с т. пл. 181–183 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 4.40 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 7.71 (1H, т, *J* = 8, H-9); 7.85 (1H, т, *J* = 8, H-8); 7.90 (1H, д, *J* = 8, H-10); 7.99 (1H, с, NH₂); 8.23 (1H, с, NH₂); 8.74 (1H, д, *J* = 8, H-7); 8.86 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.9 (CH₃); 62.4 (CH₂); 109.9 (C-3); 112.9 (C-4a); 124.2 (C-10a); 125.1 (C-9); 127.9 (C-10); 128.9 (C-8); 132.7 (C-7); 140.6 (C-4); 146.8 (C-6a); 150.4

(C-10b); 153.4 (C-2); 160.4 (C-5); 166.1 (CO). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418 (12), 416 (34), 343 (100), 297 (26), 235 (23), 136 (21). Найдено, %: С 59.65; Н 4.37; N 13.55. $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 59.71, Н 4.01; N 13.93.

Б. К раствору 0.358 г (1.9 ммоль) альдегида **7b** в 4 мл сухого ДМФА при 50 °С и при перемешивании в течение 9 ч добавляют по каплям раствор 0.534 г (4.1 ммоль) ендиамина **3** в 3 мл сухого ДМФА и оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход бензоафтиридина **10b** 0.185 г (33%), т. пл. 183–185 °С. К фильтрату добавляют по каплям 40 мл воды и оставляют на 2 ч при 4 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 195 мг смеси дигидропиридина **9b** и дигидропиридина **9b'** в соотношении 10:7.

В. К раствору 0.6 г (3.1 ммоль) альдегида **7b** и 1.1 г (6.6 ммоль) гидрохлорида ендиамина **3** в 10 мл сухого ДМФА добавляют 0.9 г (6.6 ммоль) поташа, перемешивают 4 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Затем реакционную смесь выливают в 40 мл воды, образовавшийся при этом осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 1.16 г (89%) смеси дигидропиридина **9b** и дигидропиридина **9b'** в соотношении 2:1.

Реакция диаминоакрилата **3 с 4-хлорхинолин-3-карбальдегидом (**7c**).**

А. К раствору 0.42 г (2.2 ммоль) альдегида **7c** [8] в 5 мл сухого ДМФА добавляют 0.6 г (4.6 ммоль) ендиамина **3**. Оставляют при комнатной температуре на ночь. Растворитель упаривают при пониженном давлении и температуре 40 °С. К остатку приливают 20 мл воды и оставляют на 2 ч при 4 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0.77 г (72%) смеси 1,4-дигидропиридина **9c** и 3,4-дигидропиридина **9c'** в соотношении ~6:1.

Б. К раствору 0.465 г (2.4 ммоль) альдегида **7c** и 0.85 г (5.1 ммоль) гидрохлорида ендиамина **3** в 10 мл сухого ДМФА добавляют 0.705 г (5.1 ммоль) K_2CO_3 и перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Оставляют реакционную смесь на ночь. Затем выливают в 40 мл воды, образовавшийся при этом осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0.87 г (86%) диэтилового эфира **2,6-диамино-4-(4-хлор-3-хинолил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (9c)** с т. пл. 220–225 °С (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из хлористого метилена. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.96 (6H, т, $J = 7.4$, CH_3); 3.83 (4H, м, CH_2); 5.20 (1H, с, H-4); 7.16 (4H, с, NH_2); 7.68 (1H, т, $J = 8.0$, $H_{\text{хин}}-7$); 7.73 (1H, т, $J = 8.0$, $H_{\text{хин}}-6$); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, $H_{\text{хин}}-5$); 8.22 (1H, д, $J = 8.0$, $H_{\text{хин}}-8$); 8.68 (1H, с, $H_{\text{хин}}-2$); 8.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.2 (CH_3); 35.0 (C-4); 58.8 (CH_2); 76.9 (C-3); 124.6 ($C_{\text{хин}}-3$); 126.6 ($C_{\text{хин}}-6$); 128.4 ($C_{\text{хин}}-5$); 129.78, 129.82 ($C_{\text{хин}}-4a,7$); 137.8 ($C_{\text{хин}}-8$); 140.7 ($C_{\text{хин}}-4$); 147.1 (C-2); 152.8 ($C_{\text{хин}}-8a$); 154.8 ($C_{\text{хин}}-2$); 169.1 (CO). Найдено, %: С 57.19; Н 5.28; N 13.64. $C_{20}H_{21}ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 57.63, Н 5.08; N 13.44.

2-Метилсульфанил-4-(1-пиперидил)-6-хлоропиримидин-5-карбальдегид (11**).**

К раствору 1 г (4.5 ммоль) 2-метилсульфанил-4,6-дихлоропиримидин-5-карбальдегида (**2**) [9] в 20 мл абсолютного ацетонитрила добавляют по каплям при перемешивании раствор 0.38 г (4.5 ммоль) пиперидина и 0.46 г (4.5 ммоль) триэтиламина в 5 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, оставляют на ночь, после чего выливают в воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат. Перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход альдегида **11** 0.81 г (66%), т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.61 (6H, м, $CH_2CH_2CH_2$); 2.46 (3H, с, SCH_3); 3.54 (4H, м, CH_2NCH_2); 10.01 (1H, с, CHO).

Реакция диаминоакрилата **3 с 2-метилсульфанил-4-(1-пиперидил)-6-хлоропиримидин-5-карбальдегидом (**11**).** К раствору 0.3 г (1.1 ммоль) альдегида **11** в 3 мл сухого ДМФА добавляют 0.3 г (2.3 ммоль) ендиамина **3**. Оставляют при комнатной температуре на 4 мес. Реакционную смесь выливают в воду

и оставляют на 2 ч при 4 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход этилового эфира 7-амино-2-метилсульфанил-4-(1-пиперидил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (**12**) 230 мг (60%), т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.30 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.65 (6H, с, CH₂CH₂CH₂); 2.46 (3H, с, SCH₃); 3.73 (4H, с, CH₂NCH₂); 4.29 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 7.09 (2H, с, NH₂); 8.72 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3 (OCH₂CH₃); 15.0 (SCH₃); 24.8 (NCH₂CH₂CH₂); 26.4 (NCH₂CH₂CH₂); 50.8 (NCH₂CH₂CH₂); 61.3 (OCH₂CH₃); 99.0 (C-8); 102.8 (C-4a); 153.1 (C-7); 156.3 (C-5, ¹*J*_{C-H} = 179); 160.0 (C-4); 162.3 (C-8a); 168.3 (CO); 171.5 (C-2). Найдено, %: С 55.37; Н 5.94; N 20.09. С₁₆H₂₁N₅O₂S. Вычислено, %: С 55.31; Н 6.09; N 20.16.

Реакция диаминоакрилата 3 с 3-нитро-6-фтор-2-хлорбензальдегидом (13a). А. К раствору 0.6 г (2.95 ммоль) соединения **13a** в 5 мл сухого ДМФА добавляют 0.805 г (6.2 ммоль) ендиамина **3**. Оставляют при комнатной температуре на ночь. Растворитель упаривают при пониженном давлении и температуре 40 °С. К остатку приливают 30 мл воды. Оставляют на 2 ч при 4 °С. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.15 г смеси дигидропиридина **14a**, хинолина **15a** и изохинолина **16a** в соотношении 5:2:2. Сигналы хинолина **15a**, наблюдаемые в спектре ЯМР ¹H смеси, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 4.40 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 7.53 (2H, с, NH₂); 8.02 (1H, д, *J* = 9.8, H-8); 8.36 (1H, д, *J* = 9.8, H-7); 8.92 (1H, с, H-4). Сигналы изохинолина **16a**, наблюдаемые в спектре ЯМР ¹H смеси, δ, м. д.: 1.37 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 4.40 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 7.53 (2H, с, NH₂); 8.15 (1H, д, *J* = 9.7, H-5); 8.45 (1H, д, *J* = 9.7, H-6); 9.48 (1H, с, H-1).

Б. К раствору 0.5 г (2.46 ммоль) альдегида **13a** и 0.86 г (5.16 ммоль) гидрохлорида ендиамина **3** в 10 мл сухого ДМФА добавляют 0.712 г (5.16 ммоль) K₂CO₃ и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в 40 мл воды, образовавшийся при этом осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход диэтилового эфира 2,6-диамино-4-(3-нитро-6-фтор-2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**14a**) 0.94 г (89%), т. пл. 151–153 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из хлористого метилена. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 (6H, т, *J* = 7.4, CH₃); 3.84 (4H, м, CH₂); 5.31 (1H, ш. с, H-4); 7.0–7.3 (4H, с, NH₂); 7.27 (1H, т, *J* = 9.4, H_{ар}-5); 7.78 (1H, д. д, *J* = 5 и *J* = 8.7, H_{ар}-4); 8.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.51 (CH₃); 32.01 (C-4); 58.31 (CH₂); 73.86 (C-3); 115.41 (C_{ар}-5); 122.91 (C_{ар}-4); 126.08 (C_{ар}-1); 136.65 (C_{ар}-2); 146.44 (C_{ар}-3); 152.89 (C-2); 163.00 (д, *J* = 24.2, C_{ар}-6); 168.62 (CO). Найдено, %: С 47.38; Н 4.11; N 13.09. С₁₇H₁₈ClFN₄O₆. Вычислено, %: С 47.62; Н 4.23; N 13.07.

Реакция диаминоакрилата 3 с 3-нитро-2,6-дихлорбензальдегидом (13b). К раствору 0.6 г (2.73 ммоль) альдегида **13b** в 5 мл сухого ДМФА добавляют 0.745 г (5.73 ммоль) ендиамина **3**. Оставляют при комнатной температуре на 2 нед. Затем реакционную смесь выливают в 40 мл воды, образовавшийся при этом осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.93 г смеси диэтилового эфира 2,6-диамино-4-(3-нитро-2,6-дихлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**14b**) и этилового эфира 2-амино-8-нитро-5-хлорхинолин-2-карбоновой кислоты (**17**) в соотношении 2:1. Сигналы дигидропиридина **14b**, наблюдаемые в спектре ЯМР ¹H смеси, δ, м. д. (*J*, Гц): два ротамера 0.92 (6H, т, *J* = 7.4, CH₃); 3.78, 3.86 (4H, м, CH₂); 5.51, 5.56 (1H, с, H-4); 7.0–7.3 (4H, с, NH₂); 7.46 (1H, д, *J* = 8.7, H_{ар}-5); 7.68 (1H, д, *J* = 8.7, H_{ар}-4); 8.68, 8.72 (1H, с, NH). Смесь разделяют хроматографически на колонке, в качестве элюента используют смесь хлористый метилен–метанол с содержанием метанола 5%. После перекристаллизации из этанола выход хинолина **17** составляет 0.16 г (20%), т. пл.

209–211 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 8.0$, CH_3); 4.40 (2H, к, $J = 8.0$, CH_2); 7.47 (1H, д, $J = 8.7$, Н-6); 7.6–8.1 (2H, с, NH_2); 8.13 (1H, д, $J = 8.7$, Н-7); 8.86 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3); 62.1 (CH_2); 112.5 (С-3); 120.3 (С-4а); 121.0 (С-6); 126.6 (С-7); 135.2 (С-5); 138.2 (С-4); 142.1 (С-8а); 144.2 (С-8); 157.7 (С-2); 165.3 (СО). Найдено, %: С 48.53; Н 3.46; N 14.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.75; Н 3.41; N 14.21.

3-Амино-7-нитро-4-пирролидинокарбонилизохинолин (19). Раствор 0.3 г (1.8 ммоль) альдегида **1** и 0.58 г (3.7 ммоль) ендиамина **18** [2] в 3 мл сухого ДМФА оставляют при комнатной температуре на 10 мин. Выливают смесь в 20 мл воды, добавляют 0.1 г поташа, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход изохинолина **19** 0.39 г (77%), т. пл. 181–184 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из метанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70–2.00 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.90–3.70 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 6.61 (2H, с, NH_2); 7.47 (1H, д, $J = 9.4$, Н-5); 8.20 (1H, д, $J = 2$ и $J = 9.4$, Н-6); 8.93 (1H, д, $J = 2$, Н-8); 9.19 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.9, 26.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 46.1, 47.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 106.4 (С-4); 120.4 (С-8а); 123.9 (С-5); 125.1 (С-6); 127.2 (С-8); 137.7 (С-4а); 142.0 (С-7); 155.2 (С-3); 156.6 (С-1); 165.3 (СО). Найдено, %: С 58.38; Н 4.81; N 19.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.74; Н 4.93; N 19.57.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *XTC*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 888 (2004)].
2. С. Г. Рязанов, Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестник СПбГУ, Сер. 4, Физика, химия*, вып. 2, 138 (2005).
3. Н.-О. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, *$^{13}\text{C-NMR}$ Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984, p. 455.
4. М. Ф. Будька, П. Б. Терентьев, А. Н. Кост, *XTC*, 1554 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 1244 (1977)].
5. D. J. Gale, J. F. K. Wilshire, *Austral. J. Chem.*, **23**, 1063 (1970).
6. K. Ashok, G. Sridevi, Y. Umadevi, *Synthesis*, 623 (1993).
7. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, R. Hayes, A. Keyzad, S. Rhouati, A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1520 (1981).
8. R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Indian J. Chem.*, **36B**, 541 (1997).
9. A. A. Santilli, D. Han Kim, S. V. Wanser, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 445 (1971).

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 16.10.2007