

*Посвящается академику Б. А. Трофимову
в связи с 70-летием*

**Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, М. В. Овчаров, Л. Н. Куликова,
Е. А. Сорокина, Р. С. Борисов, А. В. Варламов**

**ТРАНСФОРМАЦИИ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[4,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ
[*b*]-КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ИЗОКСАЗОЛЬНЫМ, ТИАЗОЛЬНЫМ,
ТИАДИАЗОЛЬНЫМ И ТРИАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТАМИ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АКТИВИРОВАННЫХ АЛКИНОВ**

Установлено, что при взаимодействии тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидинов, аннелированных с изоксазольным, тиазольным, тиadiaзольным фрагментами, с терминальными алкинами, в результате расщепления тетрагидропиридинового кольца образуются *o*-винил(N-R,N-виниламинометил)изоксазоло(тиазоло-, тиadiaзоло-)пиримидины. При действии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) получены *o*-метоксиметил[N-R,N-(диметоксикарбонилвинил)]-аминоэтилзоксазоло- и тиазолопиримидины. Из тетрагидротиазолопиримидина и метилпропиолата впервые получен триазолопиримидоазоцин.

Ключевые слова: винилзамещенный изоксазолопиримидон, винилзамещенный тиadiaзолопиримидон, винилзамещенный тиазолопиримидон, триазолопиримидоазоцин, расширение цикла.

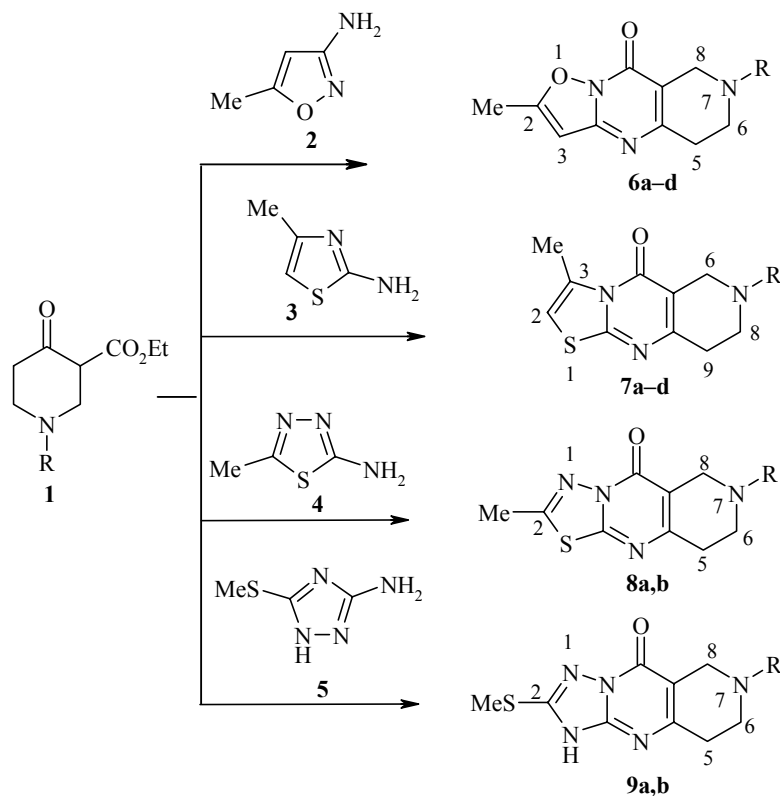
Тетрагидропиримидины, [*c*]-конденсированные с π -избыточным пиррольным, индольным, тиофеновым фрагментами или с бензольным кольцом, под действием активированных алкинов в метаноле или ацетонитриле превращаются либо в конденсированные азоцины [1] и азонины [2], либо образуют продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы метанола – соответствующие метоксизамещенные гетероциклы с α -виниламиноэтильной группой, которые могут циклизоваться под действием кислот Льюиса в конденсированные азоцины [3, 4].

Тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины под действием метил- и этилпропиолатов при 25 °С в результате расщепления пиперидинового фрагмента превращаются в N-метил- и N-бензилзамещенные пиримидо[4,3-*d*]азоцины [5, 6].

Учитывая, что полициклические соединения с фрагментом пиримидина интересны в плане изучения цитотоксической активности, мы осуществили синтез тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидинов [7], конденсированных с изоксазольным, тиазольным, тиadiaзольным и триазольным фрагментами и изучили их взаимодействие с метилпропиолатом, ацетилацетиленом и АДКЭ. При этом, кроме получения оригинальных конденсированных азоцинов, мы планировали изучить влияние типа конденсированного азольного кольца на направление трансформации тетрагидропиридинового фрагмента. Конденсированные тетрагидропиридопиримидины **6–9** полу-

чали с выходами 30–80% конденсацией 3-этоксикарбонилпиперидин-4-онов **1**, соответственно, с 3-амино-5-метилизоксазолом (**2**), 2-амино-4-метилтиазолом (**3**), 2-амино-5-метилтиадиазолом (**4**) и 3-амино-5-метилтиотриазолом-1,2,4 (**5**) в ПФК при 80 °С.

Схема 1

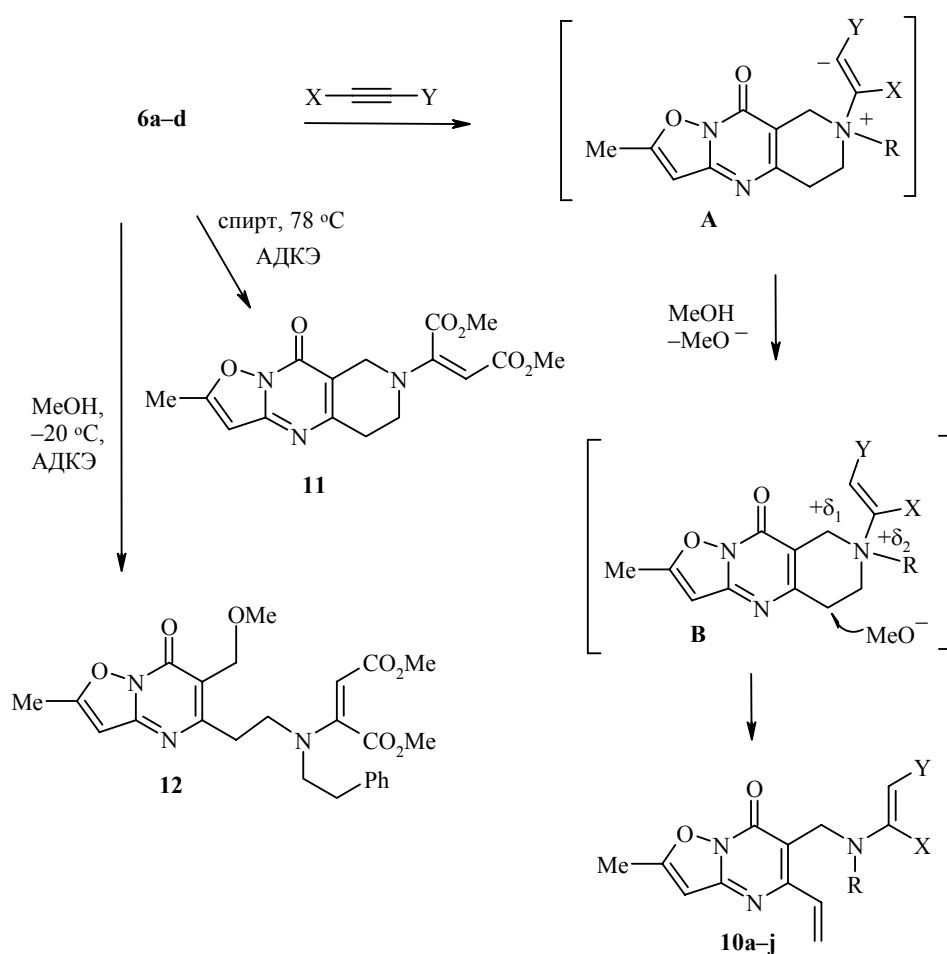


6–9 a R = Me; **6–8 b** R = Bn; **6c, 7c** R = *i*-Pr; **6d, 7d, 9b** R = CH₂CH₂Ph

Реакцию соединений **6–9** с АДКЭ, метилпропиолатом, ацетилацетиленом проводили в метаноле или этаноле при температурах от –20 до 78 °С. При взаимодействии изоксазолопиридопиримидинов с алкинами в метаноле при 20 °С происходит расщепление тетрагидропиридинового кольца, в результате чего образуются 5-винил-6-(*N*-винил-*N*-*R*-амино)этилизоксазоло[3,2-*b*]пиримидины **10a–j** с выходом 50–85%.

Реакция начинается с присоединения азота тетрагидропиридинового фрагмента к тройной связи алкина, в результате образуется аммонийный цвиттер-ион **A**, который отщепляет протон от молекулы метанола и образует катион **B**. Гофмановское расщепление интермедиата **B** под действием метоксид-аниона приводит к винилзамещенным соединениям **10a–j**. Такое течение процесса обусловлено, вероятно, тем, что изоксазолопиримидиновый фрагмент нейтрализует дефицит электронной плотности на атоме С-8, возникающий в результате кватернизации, и нуклеофильная атака по этому атому становится невыгодной.

Схема 2



10a-c R = Me; **d, e** R = Bn; **f-h** R = *i*-Pr; **i, j** R = CH₂CH₂Ph; **a, b, d-g, i, j** X = H;
c, h X = CO₂Me; **a, c, d, f, h, i** Y = CO₂Me; **b, e, g, j** Y = COMe

Реакция соединения **6b** с АДКЭ в кипящем метаноле сопровождается N-дебензилированием промежуточного аммонийного катиона **B**. 7-Диметилкарбонилвинилзамещенный изоксазолопиридопиримидин **11** получен с выходом 40%. При взаимодействии N-фенэтилзамещенного соединения **6d** с АДКЭ получено с выходом 30% соединение **12** – продукт расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием молекулы метанола.

Аналогичное расщепление тетрагидропиридинового кольца происходит и при взаимодействии с алкинами тиазоло- и тиадиазолоконденсированных пиридопиримидинов **7a-d**, **8a,b** в метаноле при температуре от –15 до –20 °С. 5-Винилзамещенные тиазолопиримидины **13a-i** получены с выходом 56–95%, а тиадиазолопиридопиримидины **15a-d** с выходом 20–60% (схема 3).

Т а б л и ц а 1

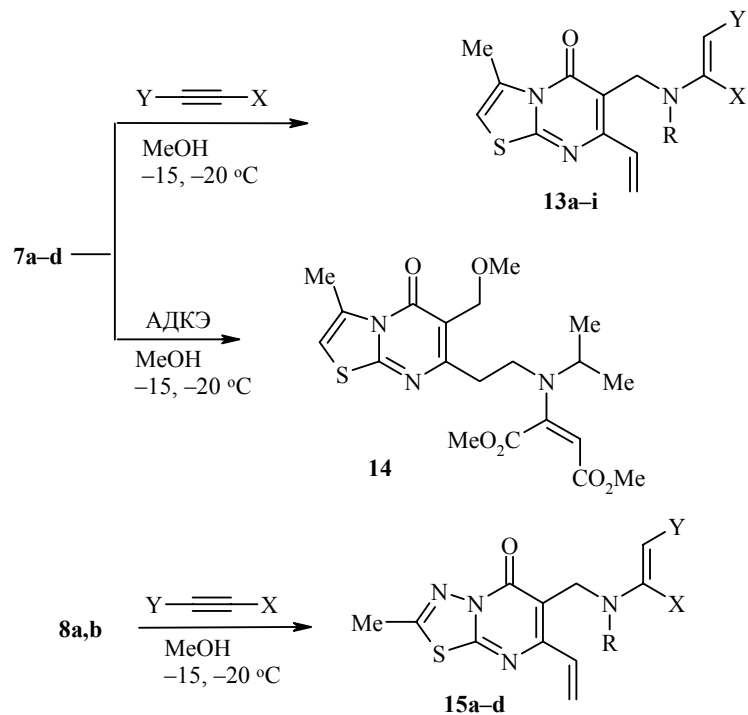
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	[M+H] ⁺	Выход, %
		C	H	N			
1	2	3	4	5	6	7	8
6a	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>60.03</u>	<u>6.12</u>	<u>19.00</u>	188–189	220	80
		60.27	5.94	19.18			
6b	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>69.28</u>	<u>5.48</u>	<u>14.08</u>	172–173	296	50
		69.15	5.76	14.24			
6c	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>64.25</u>	<u>6.59</u>	<u>17.12</u>	146–148	248	45
		63.16	6.88	17.00			
6d	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>69.83</u>	<u>6.32</u>	<u>13.40</u>	163–165	310	70
		69.90	6.15	13.59			
7a	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	<u>56.29</u>	<u>5.34</u>	<u>17.95</u>	138–140	236	40
		56.17	5.53	17.87			
7b	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS	<u>65.41</u>	<u>5.32</u>	<u>13.35</u>	172–173	312	60
		65.39	5.47	13.30			
7c	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS	<u>59.45</u>	<u>6.29</u>	<u>16.10</u>	146–148	264	33
		59.32	6.46	15.97			
7d	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS	<u>66.40</u>	<u>5.53</u>	<u>12.78</u>	115–117	326	68
		66.46	5.85	12.92			
8a	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ OS	<u>50.97</u>	<u>4.91</u>	<u>23.84</u>	160–162	237	37
		50.85	5.08	23.73			
8b	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	<u>61.47</u>	<u>5.32</u>	<u>17.79</u>	168–169	313	62
		61.54	5.13	17.95			
9a	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ OS	<u>47.69</u>	<u>4.97</u>	<u>27.95</u>	185–187	252	30
		47.81	5.18	27.89			
9b	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ OS	<u>59.63</u>	<u>5.64</u>	<u>20.37</u>	194–196	342	47
		59.82	5.57	20.33			
10a	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>59.62</u>	<u>5.37</u>	<u>13.95</u>	175–176	304	85
		59.41	5.61	13.86			
10b	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>62.38</u>	<u>5.81</u>	<u>14.41</u>	210–211	288	85
		62.72	5.92	14.63			
10c	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆	<u>56.65</u>	<u>5.03</u>	<u>11.80</u>	159–161	362	59
		56.51	5.26	11.63			
10d	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>66.31</u>	<u>5.61</u>	<u>11.23</u>	135–137	380	50
		66.49	5.54	11.08			
10e	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>69.38</u>	<u>5.58</u>	<u>11.40</u>	133–135	364	81
		69.42	5.79	11.57			
10f	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>61.53</u>	<u>6.39</u>	<u>12.84</u>	147–148	332	73
		61.63	6.34	12.69			
10g	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>64.87</u>	<u>6.74</u>	<u>13.50</u>	141–142	316	81
		64.76	6.67	13.33			

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
10h	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆	<u>58.43</u>	<u>5.75</u>	<u>11.00</u>	161–163	390	59
		58.61	5.91	10.80			
10i	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>67.03</u>	<u>5.49</u>	<u>11.72</u>	180–182	394	77
		67.18	5.85	10.69			
10j	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>70.23</u>	<u>6.21</u>	<u>11.00</u>	199–200	378	83
		70.01	6.10	11.14			
11	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₆	<u>53.21</u>	<u>5.05</u>	<u>12.23</u>	210–212	348	30
		53.33	4.90	12.10			
12	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₇	<u>62.29</u>	<u>5.86</u>	<u>8.57</u>	186–188	484	74
		62.10	6.00	8.70			
13a	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	<u>56.58</u>	<u>5.26</u>	<u>13.03</u>	144–145	320	78
		56.43	5.33	13.17			
13b	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>63.58</u>	<u>5.22</u>	<u>10.80</u>	150–152	396	76
		63.80	5.32	10.63			
13c	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>66.31</u>	<u>5.73</u>	<u>11.19</u>	125–126	380	65
		66.49	5.54	11.08			
13d	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	<u>61.10</u>	<u>5.26</u>	<u>9.03</u>	156–153	454	59
		60.93	5.08	9.27			
13e	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>58.53</u>	<u>6.21</u>	<u>11.97</u>	138–140	348	75
		58.79	6.05	12.10			
13f	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	<u>61.80</u>	<u>6.29</u>	<u>12.75</u>	125–126	332	69
		61.63	6.34	12.69			
13g	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	<u>64.59</u>	<u>5.80</u>	<u>10.30</u>	155–156	410	85
		64.55	5.62	10.26			
13h	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	<u>67.00</u>	<u>5.68</u>	<u>10.51</u>	121–123	394	95
		67.18	5.85	10.69			
13i	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	<u>61.53</u>	<u>5.43</u>	<u>9.10</u>	150–152	468	76
		61.67	5.35	8.99			
14	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₆ S	<u>53.78</u>	<u>6.31</u>	<u>9.92</u>	140–142	438	56
		54.92	6.18	9.61			
15a	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	<u>52.63</u>	<u>5.13</u>	<u>17.38</u>	131–133	321	60
		52.50	5.00	17.50			
15b	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>60.38</u>	<u>4.95</u>	<u>14.30</u>	138–140	397	48
		60.61	5.05	14.14			
15c	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	<u>63.35</u>	<u>5.00</u>	<u>14.91</u>	134–136	381	52
		63.16	5.26	14.74			
15d	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	<u>58.02</u>	<u>4.93</u>	<u>12.19</u>	124–126	455	20
		58.14	4.85	12.33			
16	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	<u>59.42</u>	<u>5.28</u>	<u>16.53</u>	249–250	426	52
		59.29	5.41	16.47			

Схема 3



13, 15 a R = Me; **b-d** R = Bn; **13 e, f** R = *i*-Pr; **g-i** R = CH₂CH₂Ph;
13 a-c, e, f, g, h, 15 a-c X = H, **13 d, i, 15d** X = CO₂Me; **13 a, b, d, e, g, i, 15 a, b, d** Y = CO₂Me, **13c, f, h, 15 c** Y = COMe

Из-за плохой растворимости триазолопиродопиримидина **9b** реакцию с метилпропиолатом проводили в кипящем метаноле. Уже через 15 мин после прибавления алкина выпадает белый осадок азоцина **16** – продукта тандемного расширения тетрагидропиридинового фрагмента молекулы.

Схема 4

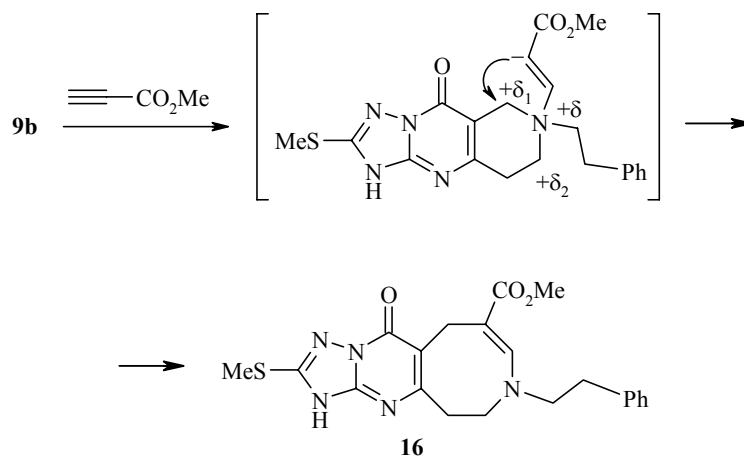


Таблица 2

ИК и ЯМР ¹H спектры полученных соединений

Со-единение	ИК спектр, ν , см^{-1} (C=O)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*
1	2	3
6a	1661	2.56 (3H, c, 7-CH ₃); 2.75 (3H, c, 2-CH ₃); 2.77 (2H, т, $J = 6.2$, H-5); 2.84 (2H, т, $J = 6.2$, H-6); 3.66 (2H, c, H-8); 6.20 (1H, c, H-3)
6b	1666	2.51 (3H, c, 2-CH ₃); 2.75 (2H, т, $J = 6.4$, H-5); 2.8 (2H, т, $J = 6.4$, H-6); 3.66 (2H, c, H-8); 4.45 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 6.22 (1H, c, H-3); 7.11–7.40 (5H, м, H аром.)
6c	1680	1.12 (6H, д, $J = 6.5$, 2CH ₃); 2.51 (3H, c, 2-CH ₃); 2.78 (2H, т, $J = 6.2$, H-5); 2.83 (2H, c, $J = 6.2$, H-6); 2.96 (1H, септ, $J = 6.5$, CH(CH ₃) ₂); 3.66 (2H, c, H-8); 6.2 (1H, c, H-3)
6d	1666	2.52 (3H, c, 2-CH ₃); 2.65–2.75 (4H, м, H-5,6); 2.79 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.34 (2H, c, H-8); 3.43 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 6.68 (1H, c, H-3); 7.15–7.35 (5H, м, H аром.)
7a	1668	2.50 (3H, c, 7-CH ₃); 2.70 (2H, м, H-8); 2.80 (3H, c, 3-CH ₃); 2.81 (2H, м, H-9), 3.47 (2H, c, H-6), 6.35 (1H, c, H-2)
7b	1655	2.71 (2H, т, H-8); 2.81 (3H, c, 3-CH ₃); 2.83 (2H, м, H-9); 3.47 (2H, c, H-6); 4.39 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 6.35 (1H, c, H-2); 7.30–7.65 (5H, м, H аром.)
7c	1660	1.13 (6H, д, $J = 6.7$, 2CH ₃); 2.70 (2H, т, $J = 6.2$, H-8); 2.80 (3H, c, 3-CH ₃); 2.81 (2H, м, H-9); 2.95 (1H, септ, $J = 6.7$, CH(CH ₃) ₂); 3.54 (2H, c, H-6); 6.34 (1H, c, H-2)
7d	1661	2.73 (2H, т, $J = 6.4$, H-8); 2.85 (3H, c, 3-CH ₃); 2.87 (2H, м, H-9); 3.47 (2H, c, H-6); 4.49 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 4.39 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 6.35 (1H, c, H-2); 7.30–7.65 (5H, м, H аром.)
8a	1678	2.50 (3H, c, 7-CH ₃); 2.71 (2H, м, H-9); 2.72 (3H, c, 2-CH ₃); 2.84 (2H, м, H-8); 3.53 (2H, c, H-6)
8b	1682	2.72 (3H, c, 2-CH ₃); 2.74 (2H, м, H-9); 2.80 (2H, м, H-8); 3.63 (2H, c, H-6); 3.74 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 7.24–7.39 (5H, м, H аром.)
9a	1695	2.51 (3H, c, 2-CH ₃); 2.56 (3H, c, 7-CH ₃); 2.75 (2H, т, $J = 7.0$, H-9); 3.47 (2H, т, $J = 7.0$, H-8); 3.77 (2H, c, H-6)
9b	1698	2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 2.75 (2H, т, $J = 7.0$, H-9); 3.26 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.47 (2H, т, $J = 7.0$, H-8); 3.77 (2H, c, H-6); 3.85 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 7.08–7.20 (5H, м, H аром.)
10a	1667	2.55 (3H, c, 2-CH ₃); 2.73 (3H, c, NCH ₃); 3.63 (3H, c, OCH ₃); 4.45 (2H, c, CH ₂ N); 4.60 (1H, д, $J = 12.1$, CH=); 5.73 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.52 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.84 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 10.0$, CH=); 7.64 (1H, д, $J = 12.1$, CH=)
10b	1663	2.15 (3H, c, CH ₃ CO); 2.55 (3H, c, 2-CH ₃); 2.78 (3H, c, NCH ₃); 4.45 (2H, c, CH ₂ N); 5.13 (1H, д, $J = 12.1$, CH=); 5.75 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.34 (1H, c, 3-H); 6.55 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.88 (1H, д, д, $J = 16.8$, $J = 10.0$, CH=); 7.70 (1H, д, $J = 12.1$, CH=)
10c	1671	2.54 (3H, c, 2-CH ₃); 2.65 (3H, c, NCH ₃); 3.62 (3H, c, OCH ₃); 3.92 (3H, c, OCH ₃); 4.36 (2H, c, CH ₂ N); 4.74 (1H, c, CH=); 5.70 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.48 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.85 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 10.5$, CH=)
10d	1668	2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 3.67 (3H, c, OCH ₃); 4.35 (2H, c, CH ₂ N); 4.55 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.86 (1H, д, $J = 13.0$, CH=); 5.68 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.50 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.67 (1H, д, д, $J = 16.4$, $J = 10.5$, CH=); 7.15–7.29 (5H, м, H аром.); 7.70 (1H, д, $J = 13.0$, CH=)

Продолжение таблицы 2

1	2	3
10e	1673	2.11 (3H, c, CH ₃ CO); 2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 4.36 (2H, c, CH ₂ N); 4.49 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.27 (1H, д, J = 13.0, CH=); 5.69 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.27 (1H, c, H-3); 6.49 (1H, д, д, J = 16.8, J = 2.0, CH ₂ =); 6.77 (1H, д, д, J = 16.8, J = 10.5, CH=); 7.15–7.29 (5H, м, H аром.); 7.84 (1H, д, J = 13.0, CH=)
10f	1668	1.17 (6H, д, J = 6.6, 2CH ₃); 2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 3.67 (3H, c, OCH ₃); 4.14 (1H, септ, J = 6.6, CH(CH ₃) ₂); 4.35 (2H, c, CH ₂ N); 4.86 (1H, д, J = 13.0, CH=); 5.68 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.50 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.0, CH ₂ =); 6.67 (1H, д, д, J = 16.4, J = 10.5, CH=); 7.62 (1H, д, J = 13.0, CH=)
10g	1666	1.16 (6H, д, J = 6.6, 2CH ₃); 2.15 (3H, c, CH ₃ CO); 2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 4.14 (1H, септ, J = 6.6, CH(CH ₃) ₂); 4.35 (2H, c, CH ₂ N); 4.86 (1H, д, J = 13.0, CH=); 5.68 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.50 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.0, CH ₂ =); 6.67 (1H, д, д, J = 16.4, J = 10.5, CH=); 7.62 (1H, д, J = 13.0, CH=)
10h	1671	1.21 (6H, д, J = 6.6, 2CH ₃); 2.55 (3H, c, 2-CH ₃); 3.50 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 3.61 (3H, c, OCH ₃); 3.90 (3H, c, OCH ₃); 4.39 (2H, c, CH ₂ N); 4.88 (1H, c, CH=); 5.70 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.29 (1H, c, H-3); 6.45 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.0, CH ₂ =); 7.03 (1H, д, д, J = 16.4, J = 10.5, CH=)
10i	1669	2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 2.75 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.23 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.53 (3H, c, OCH ₃); 4.46 (2H, c, CH ₂ N); 4.64 (1H, д, J = 13.0, CH=); 5.68 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.31 (1H, c, H-3); 6.50 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.0, CH ₂ =); 6.67 (1H, д, д, J = 16.4, J = 10.5, CH=); 7.15–7.29 (5H, м, H аром.); 7.80 (1H, д, J = 13.0, CH=)
10j	1685	2.11 (3H, c, CH ₃ CO); 2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 2.76 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.23 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 4.37 (2H, c, CH ₂ N); 5.28 (1H, д, J = 13.0, CH=); 5.69 (1H, д, д, J = 10.5, J = 1.8, CH ₂ =); 6.27 (1H, c, H-3); 6.49 (1H, д, д, J = 16.5, J = 1.8, CH ₂ =); 6.78 (1H, д, д, J = 16.5, J = 10.5, CH=); 7.15–7.29 (5H, м, H аром.); 7.83 (1H, д, J = 13.0, CH=)
11	1698	2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 2.87 (2H, т, J = 5.7, H-5); 3.46 (2H, т, J = 5.7, H-6); 3.65 (3H, c, OCH ₃); 3.97 (3H, c, OCH ₃); 4.21 (2H, c, 8-CH ₂); 4.96 (1H, c, CH=); 6.28 (1H, c, H-3)
12	1698	2.56 (3H, c, 2-CH ₃); 2.87 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 2.99 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.34 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.40 (3H, c, CH ₂ OCH ₃); 3.45 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.66 (3H, c, OCH ₃); 3.95 (3H, c, OCH ₃); 4.46 (2H, c, CH ₂ OCH ₃); 4.86 (1H, c, CH=); 6.27 (1H, c, H-3); 7.15–7.29 (5H, м, H аром.)
13a	1678	2.75 (3H, c, 3-CH ₃); 2.79 (3H, c, CH ₃ N); 3.66 (3H, c, OCH ₃); 4.34 (2H, c, CH ₂ N); 4.60 (1H, д, J = 12.1, CH=); 5.74 (1H, д, д, J = 10.1, J = 2.0, CH ₂ =); 6.41 (1H, c, H-2); 6.55 (1H, д, д, J = 16.7, J = 2.0, CH ₂ =); 6.83 (1H, д, д, J = 16.7, J = 10.1, CH=); 7.63 (1H, д, J = 12.1, CH=)
13b	1673	2.65 (3H, c, 3-CH ₃); 3.66 (3H, c, OCH ₃); 4.33 (2H, c, CH ₂ N); 4.52 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.85 (1H, д, J = 12.4, CH=); 5.70 (1H, д, д, J = 10.1, J = 2.0, CH ₂ =); 6.45 (1H, c, H-2); 6.55 (1H, д, д, J = 16.7, J = 2.0, CH ₂ =); 6.99 (1H, д, д, J = 16.7, J = 10.1, CH=); 7.04–7.28 (5H, м, H аром.); 7.71 (1H, д, J = 12.4, CH=)
13c	1666	2.11 (3H, c, CH ₃ CO); 2.79 (3H, c, 3-CH ₃); 4.33 (2H, c, CH ₂ N); 4.35 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.85 (1H, д, J = 12.3, CH=); 5.70 (1H, д, д, J = 10.1, J = 2.0, CH ₂ =); 6.45 (1H, c, H-2); 6.55 (1H, д, д, J = 16.7, J = 2.0, CH ₂ =); 6.67 (1H, д, д, J = 16.7, J = 10.1, CH=); 7.04–7.28 (5H, м, H аром.); 7.63 (1H, д, J = 12.3, CH=)
13d	1669	2.69 (3H, c, 3-CH ₃); 3.65 (3H, c, OCH ₃); 3.93 (3H, c, OCH ₃); 4.33 (2H, c, CH ₂ N); 4.40 (2H, c, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.86 (1H, c, CH=); 5.72 (1H, д, д, J = 10.5, J = 2.0, CH ₂ =); 6.34 (1H, c, H-2); 6.50 (1H, д, д, J = 16.4, J = 2.0, CH ₂ =); 6.85 (1H, д, д, J = 16.4, J = 10.5, CH=); 7.09–7.21 (5H, м, H аром.)

Окончание таблицы 2

1	2	3
13e	1677	1.20 (6H, д, $J = 6.2$, 2CH ₃); 2.80 (3H, с, 3-CH ₃); 3.44 (1H, септ, $J = 6.2$, CH(CH ₃) ₂); 3.66 (3H, с, OCH ₃); 4.30 (2H, с, CH ₂ N); 4.85 (1H, д, $J = 12.1$, CH=); 5.70 (1H, д. д, $J = 10.1$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.41 (1H, с, H-2); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.7$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.71 (1H, д. д, $J = 16.7$, $J = 10.1$, CH=); 7.62 (1H, д, $J = 12.1$, CH=)
13f	1667	1.22 (6H, д, $J = 6.6$, 2CH ₃); 2.11 (3H, с, CH ₃ CO); 2.79 (3H, с, 3-CH ₃); 3.40 (1H, септ, $J = 6.6$, CH(CH ₃) ₂); 4.35 (2H, с, CH ₂ N); 4.85 (1H, д, $J = 12.4$, CH=); 5.70 (1H, д. д, $J = 10.1$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.45 (1H, с, H-2); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.7$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.67 (1H, д. д, $J = 16.7$, $J = 10.1$, CH=); 7.63 (1H, д, $J = 12.4$, CH=)
13g	1677	2.67 (3H, с, 3-CH ₃); 2.75 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.23 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.53 (3H, с, OCH ₃); 4.37 (2H, с, CH ₂ N); 4.63 (1H, д, $J = 12.0$, CH=); 5.72 (1H, д. д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.44 (1H, д. д, $J = 15.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.99 (1H, д. д, $J = 15.5$, $J = 10.0$, CH=); 7.02 (1H, с, H-2); 7.09–7.21 (5H, м, H аром.); 7.57 (1H, д, $J = 12.0$, CH=)
13h	1666	2.11 (3H, с, CH ₃ CO); 2.80 (3H, с, 3-CH ₃); 2.92 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.19 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 4.37 (2H, с, CH ₂ N); 4.63 (1H, д, $J = 12.2$, CH=); 5.72 (1H, д. д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.44 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.45 (1H, с, H-2); 6.99 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 10.0$, CH=); 7.09–7.21 (5H, м, H аром.); 7.57 (1H, д, $J = 12.2$, CH=)
13i	1686	2.71 (3H, с, 3-CH ₃); 2.79 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.13 (2H, м, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.54 (3H, с, OCH ₃); 3.81 (3H, с, OCH ₃); 4.36 (2H, с, CH ₂ N); 4.98 (1H, с, CH=); 5.74 (1H, д. д, $J = 10.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.45 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.83 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 10.5$, CH=); 7.07 (1H, с, H-2); 7.12–7.28 (5H, м, H аром.)
14	1680	1.22 (6H, д, $J = 6.6$, 2CH ₃); 2.80 (3H, с, 3-CH ₃); 2.94 (2H, т, $J = 5.3$, NCH ₂ CH ₂); 3.40 (2H, т, $J = 5.3$, NCH ₂ CH ₂); 3.44 (3H, с, CH ₂ OCH ₃); 3.58 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 3.64 (3H, с, OCH ₃); 3.95 (3H, с, OCH ₃); 4.42 (2H, с, CH ₂ OCH ₃); 4.89 (1H, с, CH=); 6.41 (1H, с, H-2)
15a	1695	2.55 (3H, с, CH ₃ N); 2.75 (3H, с, 2-CH ₃); 3.65 (3H, с, OCH ₃); 4.41 (2H, с, CH ₂ N); 5.31 (1H, д, $J = 12.4$, CH=); 5.75 (1H, д. д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.80 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 10.5$, CH=); 7.75 (1H, д, $J = 12.4$, CH=)
15b	1680	2.70 (3H, с, 2-CH ₃); 3.65 (3H, с, OCH ₃); 4.35 (2H, с, CH ₂ N); 4.45 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.75 (1H, д, $J = 13.0$, CH=); 5.75 (1H, д. д, $J = 10.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.0$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.80 (1H, д. д, $J = 16.0$, $J = 10.0$, CH=); 7.11–7.30 (5H, м, H аром.); 7.75 (1H, д, $J = 13.0$, CH=)
15c	1677	2.15 (3H, с, CH ₃ CO); 2.75 (3H, с, 2-CH ₃); 4.40 (2H, с, CH ₂ -N); 4.55 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.30 (1H, д, $J = 13.0$, CH=); 5.75 (1H, д. д, $J = 10.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.80 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 10.5$, CH=); 7.15–7.30 (5H, м, H аром.); 7.75 (1H, д, $J = 13.0$, CH=)
15d	1698	2.75 (3H, с, 2-CH ₃); 3.65 (3H, с, OCH ₃); 3.97 (3H, с, OCH ₃); 4.40 (2H, с, CH ₂ N); 4.55 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.30 (1H, с, CH=); 5.75 (1H, д. д, $J = 10.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.55 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 2.0$, CH ₂ =); 6.80 (1H, д. д, $J = 16.5$, $J = 10.5$, CH=); 7.15–7.30 (5H, м, H аром.)
16	1681	2.56 (3H, с, SCH ₃); 2.71 (2H, т, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.25 (2H, т, $J = 6.5$, H-11); 3.40 (2H, т, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅); 3.51 (3H, с, OCH ₃); 3.78 (2H, с, H-6); 3.84 (2H, т, $J = 6.5$, H-10); 7.07–7.17 (5H, м, H аром.); 7.28 (1H, с, H-8)

* Спектры ЯМР ¹H записаны в CDCl₃ (соединения **6a–d**, **7a–d**, **8a,b**, **9a,b**, **10a–h**, **j**, **11**, **13a–f**, **h**, **14**, **15a–d**) и в DMSO-d₆ (соединения **10i**, **12**, **13g,i**, **16**).

По-видимому триазолопиримидиновый фрагмент, в отличие от изокса-

золо-, тиазоло-, тиадiazолопиримидиновых фрагментов, способен стабилизировать переходное состояние типа S_N2 , ведущее к расширению тетрагидропиридинового кольца.

Строение соединений **10–16** подтверждено комплексом спектральных данных. В масс-спектрах всех соединений наблюдаются пики ионов $[M+1]^+$, соответствующие брутто-формулам. Спектры ЯМР 1H винилзамещенных **10**, **13**, **15** характеризуются наличием трех групп сигналов протонов винильной группы при 5.68–5.78, 6.44–6.55 и 6.67–7.03 м. д., представляющих дублеты дублетов с характерными вицинальными ($^3J = 10.0–10.5$ и $16.0–16.9$) и геминальной ($^2J = 2.0$ Гц) КССВ. Протоны енаминного фрагмента молекулы представляют собой либо дублеты при 4.60–5.30 и 7.61–7.85 м. д. с характерной $^3J_{trans} = 11.0–13.0$ Гц, либо синглеты в области 4.74–5.30 м. д. В хромато-масс-спектре азоцина **16** имеется интенсивный пик иона $[M+1]^+$. В спектре ЯМР 1H наблюдаются 4 сигнала протонов групп CH_2 при 2.71, 3.25, 3.40 и 3.84 м. д., представляющие собой триплеты и синглетный сигнал протонов группы $6-CH_2$ при 3.78 м. д. Наличие синглетного сигнала протона Н-8 енаминного фрагмента при 7.28 м. д. однозначно подтверждает азоциновую структуру соединения **16**.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^{13}C синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*
6c	12.6, 18.5 (2C), 32.8, 44.9, 45.2, 53.6, 99.3, 112.6, 131.8, 152.0, 159.7, 166.9
6d	12.6, 32.1, 33.7, 49.5, 49.6, 59.4, 99.3, 112.0, 126.2, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 140.7, 151.9, 152.0, 159.6, 168.8
7d	18.3, 31.6, 33.4, 49.5, 59.5, 106.8, 112.0, 126.2, 128.6 (2C), 129.1 (2C), 135.4, 140.7, 158.0, 159.8, 161.8
10i	12.7, 39.1, 40.7 (2C), 50.3, 83.8, 100.0, 111.2, 124.7, 126.6, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 132.0, 139.0, 152.1, 153.1, 154.1, 157.6, 168.4, 169.1
12	12.7, 39.1, 40.7 (2C), 50.7, 53.0, 57.8, 64.5, 83.6, 99.8, 113.3, 126.8, 128.9 (2C), 129.1 (2C), 138.6, 153.4, 154.1, 164.5, 165.6, 167.4, 168.4
13b	18.1, 18.2, 50.2, 50.3, 84.5 (2C), 107.6, 110.9, 124.9, 127.0, 128.6 (2C), 131.4 (2C), 135.7, 137.7, 153.0, 155.3, 162.0, 163.4, 169.1
13g	18.3, 40.2, 50.1, 50.2, 83.6, 107.8, 110.6, 125.0, 126.5, 128.7, 129.1 (2C), 131.5 (2C), 135.7, 139.1, 152.3, 155.2, 162.0, 163.5, 169.2
13i	18.3, 18.4, 43.1, 50.5, 50.8, 53.1, 85.5, 108.1, 109.4, 125.3, 126.7, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 131.4, 135.8, 138.7, 154.5, 156.1, 162.2, 163.7, 165.7, 167.5
14	18.3, 20.7, 32.1, 40.2, 42.6, 50.6, 52.7, 53.0, 57.9, 64.7, 83.2, 107.8, 113.1, 135.9, 154.2, 161.3, 162.5, 164.0, 165.7, 167.5

* Спектры ЯМР ^{13}C снимали в $CDCl_3$ (соединения **6c**, **7d**) и $DMCO-d_6$ (соединения **6d**, **10i**, **12**, **13b,g,i** и **14**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре

ИНФРАЛЮМ ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker WH-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры получены на масс-спектрометре Adilent 1100 series LC/MSD Trap System VL в условиях ионизации электронным облаком. ТСХ проводилась на пластинах Silufol в системе хлороформ–метанол, 9:1 (проявление парами иода, либо раствором KMnO_4 3 г/л в 0.08 моль/л растворе H_2SO_4).

7-R-2-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-изоксазоло[2,3-*a*]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-9-оны 6a–d, 7-R-3-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-оны 7a–d, 7-R-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-*d*]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-оны 8a,b, 7-R-2-метилтио-5,6,7,8-тетрагидро-3H-пиридо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-оны 9a,b (общая методика). Раствор 0.02 моль гидрохлорида 1-алкил-3-этоксикарбонилпиперидин-4-она и 0.02 моль 3-амино-5-метилизоксазола, 2-амино-5-метилтиазола, 2-амино-5-метил-1,3,4-тиадиазола или 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола, соответственно, в 20 мл ПФК нагревают при перемешивании 4–40 ч (контроль ТСХ). Охлаждают, прибавляют 100 мл воды и нейтрализуют 15% раствором NaOH . Экстрагируют хлористым метиленом (5 × 75 мл). Экстракт сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовывают из этилацетата.

Метилловые эфиры (E)-3-[N-R-(2-метил-7-оксо-5-винил-7H-изоксазоло[2,3-*a*]пиримидин-6-ил)]метиламиноакриловых кислот 10a,d,f,i, 2-метил-6-[N-R-(3-оксобутен-1-ил)аминометил]-5-винил-7H-изоксазоло[2,3-*a*]пиримидин-6-оны 10b,e,g,j, диметил-2-[N-R-(2-метил-7-оксо-5-винил-7H-изоксазоло[2,3-*a*]пиримидин-6-ил)]метиламиноацетаты 10c,h (общая методика). Раствор 0.9 ммоль изоксазолопиридопиримидинов **6a–d** в 10 мл метанола охлаждают до температуры от -15 до -20 °C, прибавляют 1.1 ммоль соответствующего алкина и выдерживают при низкой температуре 24–72 ч (контроль ТСХ). Метанол отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют из эфира. Получают соединения **10a–g,j**.

Диметилловый эфир 2-[2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-5-оксо(изоксазоло[2,3-*a*]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)]малеиновой кислоты (11). К нагретому до 70 °C раствору 0.9 ммоль N-бензилзамещенного изоксазолапиридопиримидина **6b** в 10 мл этанола прибавляют 1.2 ммоль ацетилендикарбонового эфира. Кипятят 10 ч (контроль ТСХ). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают. Поучают малеат **11**.

Метилловые эфиры (E)-3-[N-R-[(3-метил-5-оксо-7-винил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-ил)метил]аминоакриловых кислот 13a,b,e,g, (E)-6-[N-R-(3-оксобут-1-енил)аминометил]-3-метил-7-винил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-оны 13c,f,h, диметилловые эфиры (E)-2-[N-R-[(3-метил-5-оксо-7-винил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-ил)метил]аминомалеиновых кислот 13d,i, диметилловый эфир (E)-2-[3-изопропил-2-(3-метил-6-метоксиметил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-ил)этил]аминомалеиновой кислоты (14), метилловый эфир (E)-3-[N-R-[(2-метил-5-оксо-7-винил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-ил)метил]аминоакриловых кислот 15a,b, (E)-6-[3-бензил-[(3-оксобут-1-енил)аминометил]-2-метил-7-винил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он (15c), диметилловый эфир (E)-2-[N-бензил[(2-метил-5-оксо-7-винил-3H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-ил)метил]аминомалеиновой кислоты (15d) (общая методика). К раствору 0.9 ммоль тиазолопиридопиримидина **7a–d** или тиазолопиридопиримидинов **8a,b** в 10 мл метанола прибавляют при температуре от -15 до -20 °C 1.1 ммоль соответствующего алкина, выдерживают при низкой температуре до окончания реакции (контроль ТСХ). Метанол отгоняют в вакууме. Остаток растирают с эфиром, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси гексан–этилацетат.

Метилловый эфир 2-метилтио-3,5,6,9,10,11-гексагидро-5-оксо-9-(2-фенэтил)-[1,2,4]триазоло[1',2':1,2]пиримидо[4,5-*d*]азоцин-7-карбоновой кислоты (16).

Раствор 0.2 г (0.6 ммоль) триазолопиродопиримидина **9b** и 0.06 г (0.74 ммоль) метилпропиолата в 7 мл метанола кипятят 30 мин (контроль ТСХ). Охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат. Получают 0.13 г соединения **16**.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 07-03-1209-офи).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, A. I. Chernychev, G. G. Alexandrov, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6768 (2002).
2. L. G. Voskressensky, S. V. Akbulatov, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **62**, 12392 (2006).
3. T. N. Borisova, L. G. Voskressensky, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Molecular Diversity*, **6**, 202 (2003).
4. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, T. A. Soklakova, L. N. Kulikova, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 18 (2005).
5. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
6. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, I. V. Vorobiev, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1975 (2005).
7. A. H. Cook, K. Y. Reed, *J. Chem. Soc.*, 399 (1945).

*Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: maxovcharov@rambler.ru*

Поступило 15.05.2008