

А. Саусиньш, Б. Чекавичус, Г. Дубурс

ИЗУЧЕНИЕ ПУТЕЙ СИНТЕЗА 4-ПИРАЗОЛИЛ- И 4-ПИРИДИЛ-5-ОКСО-1,4,5,7-ТЕТРАГИДРО- ФУРО[3,4-*b*]ПИРИДИНОВ

Для синтеза 4-пиразолил- или 4-пиридил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро [3,4-*b*]пиридинов наиболее приемлемым методом является применение эфиров 4-хлор- или 4-ацетоксиацетоуксусной кислоты в разных вариантах синтеза Ганча с замыканием лактонного кольца в процессе реакции. Выделены некоторые промежуточные продукты — 2-хлорметил- и 2-ацетоксиметил-1,4-дигидропиридины. У *N*-замещенных 1,4-дигидропиридинов циклизация с образованием лактонов не происходит.

Известно, что 4-арил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро [3,4-*b*]пиридины VIа способствуют транспорту ионов кальция через мембраны клеток и проявляют кардиотоническую активность [1—3]. Синтезированы лишь единичные примеры их 4-гетериланалогов [4].

Целью настоящей работы являлось изучение возможностей синтеза 4-гетерил-, а конкретнее 4-пиразолил- и 4-пиридил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро [3,4-*b*]пиридинов VI. Ранее нами были изучены синтез и свойства 4-пиразолил-3,5-диалкоксихарбонил-1,4-дигидропиридинов [5].

Известны методы циклизации 2,6-диметил-3,5-диалкоксихарбонил-1,4-дигидропиридинов IVа в лактоны VIа посредством пербромаида бромаида пиридиния [6] или *N*-бромсукцинимидом (NBS) [7].

Действием *N*-бромсукцинимидом на дигидропиридин IVг получен фуоропиридин VIг. Однако некоторые другие 4-пиразолил- (IVб,е) и 4-пиридил-1,4-дигидропиридины с *N*-бромсукцинимидом дают трудно-разделимые смеси продуктов, вследствие чего этот метод не совсем пригоден для синтеза 4-гетерилфуоропиридинов VI. Не удалось также осуществить циклизацию дигидроинденопиридина VIIIа в соответствующий лактон *N*-бромсукцинимидом.

В процессе синтеза соединений VIII из 2-(пиразолилметил)индандио-на-1,3 VII и эфира 3-аминокротоновой кислоты лишь в небольшом количестве получено ожидаемое дигидросоединение VIIIа; в основном же образуются окисленные формы IXа,б, так как во время реакции илиденпроизводное VII, вероятно, может действовать на дигидропиридин как окислитель: для 2-бензилидениндандиона-1,3 такое действие доказано [8].

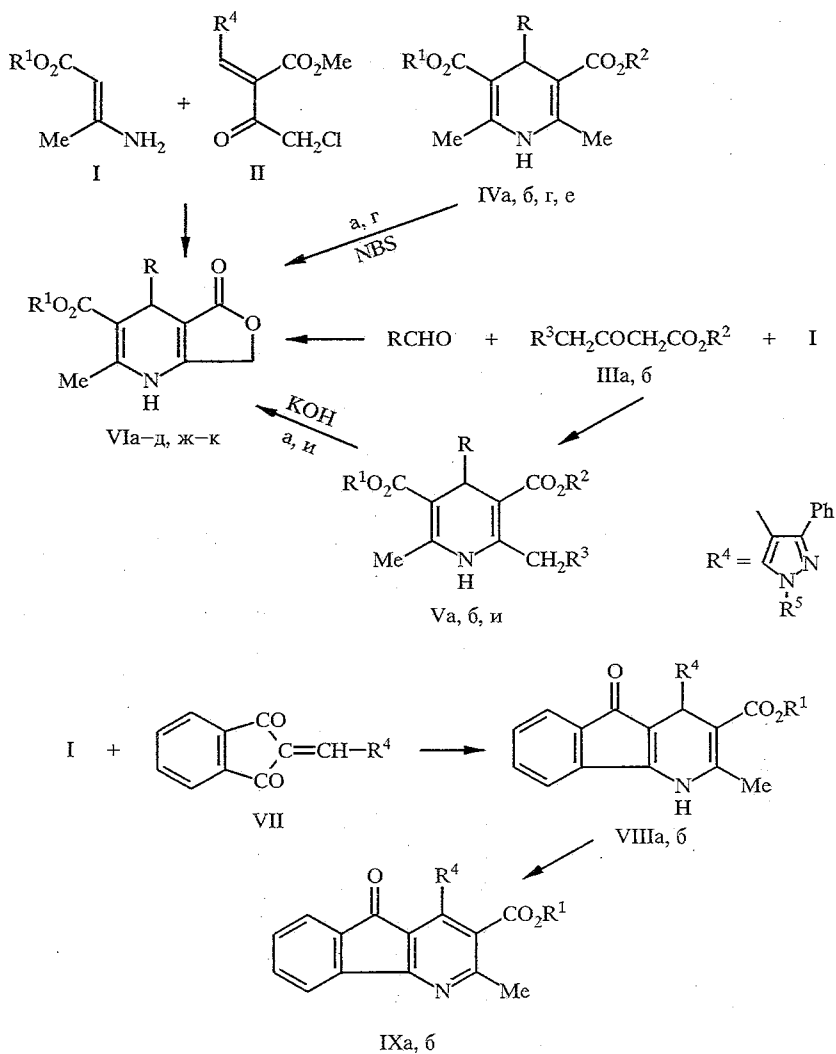
В синтезе лактонов VIа широко применяется метод с использованием эфиров 4-хлор- или 4-ацетоксиацетоуксусной кислоты III в разных вариантах синтеза Ганча. Образующиеся 2-хлорметил- или 2-ацетоксиметил-1,4-дигидропиридины Va замыкают лактонное кольцо при длительном нагревании или при обработке щелочью [9, 10].

В двухкомпонентной реакции между эфирами 2-(пиразолилметил)-4-хлорацетоуксусной кислоты II (смесь *E*- и *Z*-изомеров) и 3-аминокротоновой кислоты I при длительном кипячении происходит не только синтез дигидропиридина по Ганчу, но и замыкание лактонного кольца с образованием тетрагидрофуоро [3,4-*b*]пиридина VIв. В трехкомпонентной реакции между альдегидом, эфиром 4-хлорацетоуксусной кислоты IIIа и эфиром 3-аминокротоновой кислоты при комнатной температуре лактон VI не образуется — выделен промежуточный 2-хлорметил-1,4-дигидропиридин Vб. Применение в этой реакции эфира 4-ацетоксиацетоуксусной кислоты

Характеристики соединений II, IV—IX, XI, XIII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ)	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Выход, %
II	$C_{21}H_{17}ClN_2O_3$	90...95		3370, 1756, 1740, 1725, 1700	80
IVб	$C_{20}H_{21}N_3O_4$	254...256	205 (4,41), 245 (4,41), 353 (3,90)	3258, 1697, 1678, 1642, 1623	48
IVе	$C_{26}H_{33}N_3O_4$	166...168	205 (4,41), 244 (4,43), 353 (3,92)	3257, 1704, 1667, 1637, 1618	41
Vб	$C_{20}H_{20}ClN_3O_4$	180...181	360 (3,90)	3320, 3210, 3070, 1700, 1680	26
Vi	$C_{19}H_{22}N_2O_6$	139...141			25
VIб	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	228...230	208 (4,43), 237 (4,35), 337 (3,91)	3375, 3285, 1748, 1738 пл., 1733, 1699, 1685, 1672	28
VIв	$C_{25}H_{21}N_3O_4$	255...257		3340, 1740, 1698, 1675	63
VIг	$C_{26}H_{23}N_3O_4$	248...249		3240, 1732, 1700, 1695	68
VIд	$C_{21}H_{21}N_3O_4$	198...199	207 (4,31), 238 (4,19), 343 (3,73)	3250, 1736, 1702, 1672	38
VIж	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	230...232	206 (4,38), 237 (4,26), 343 (3,82)	3230, 3130, 3090, 1748 пл., 1736, 1705, 1672	38
VIз	$C_{32}H_{43}N_3O_4$	179...182	206 (4,44), 247 (4,31), 342 (3,86)	3262, 3200, 3145, 3095, 1724, 1712, 1690, 1666	26
VIи	$C_{15}H_{14}N_2O_4$	220...222	205 (4,17), 225 (4,37), 260 (3,75), 342 (3,90)		27
VIк	$C_{15}H_{14}N_2O_4$	180...182	204 пл. (4,01), 226 (4,30), 260 (3,53), 343 (3,76)	3260, 3162, 3060, 1762, 1748, 1704, 1678	17
VIк · HCl	$C_{15}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$	205...210	205 (4,06), 226 (4,33), 261 (3,58), 346 (3,76)	3220, 3125, 3105, 3090, 2567, 1755, 1747, 1710, 1693	
VII*	$C_{25}H_{16}N_2O_2$	235...237		1730, 1684, 1606, 1587	86
VIIIа	$C_{30}H_{23}N_3O_3$	240...242	208 (4,61), 264 (4,58), 345 (3,70), 474 (3,44)	3250, 3180, 1645, 1590	27
IXб	$C_{31}H_{23}N_3O_3$	200...203	206 (4,79), 254 (4,73), 278 (3,68)	1725, 1590, 1560	85
XI	$C_{35}H_{34}ClN_3O_5$	161...164	348 (3,48)	1700, 1690, 1650	26
XIII	$C_{23}H_{20}N_2O_6$	184...188		1750, 1740, 1700, 1685	47

* M⁺ 376.



II $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$; IIIa $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$; IIIб $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{COO}$; IVa , Va , VIa $\text{R} = \text{арил}$, R^1 , $\text{R}^2 = \text{алкил}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, CH_3COO ; IVб , Vб , VIб $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$, $\text{R}^5 = \text{H}$; VIб $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$; IVг , VIг $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$; VIд $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^5 = \text{H}$; IVе $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^5 = \text{H}$; VIж $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}^5 = \text{H}$, VIз $\text{R} = \text{R}^4$, $\text{R}^1 = n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$, $\text{R}^5 = \text{H}$; Vi , VIи $\text{R} = 3\text{-пиридил}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{COO}$; VIк $\text{R} = 4\text{-пиридил}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; VII , VIII , IX $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$; VIIIa , IXa $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; VIIIб , IXб $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

IIIб при кипячении в этаноле позволило выделить 2-ацетоксиметил-1,4-дигидропиридин Vi , который под воздействием гидроксида калия циклизуется в лактон VIи . Более удобно проводить реакцию без выделения 2-ацетоксипроизводного V ; добавлением раствора гидроксида калия к реакционной смеси получены тетрагидрофуropyридины VIб, д, ж, з, к .

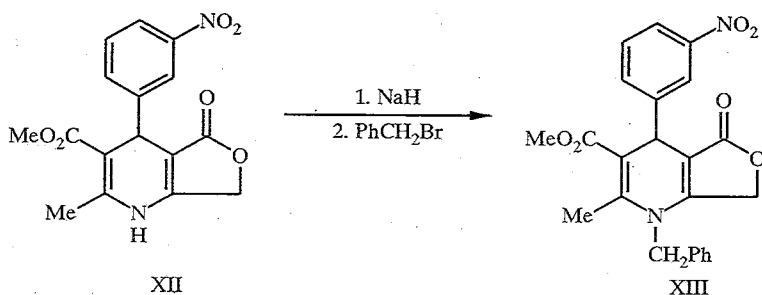
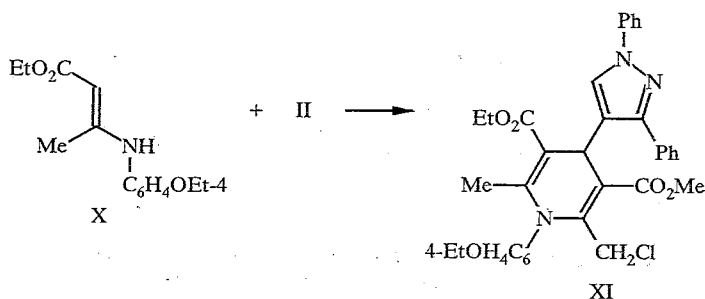
В отличие от N -незамещенных аналогов эфир 3-ариламинокротоновой кислоты X с эфиром II дает 1-арил-2-хлорметил-1,4-дигидропиридин XI , который является стабильным веществом и не циклизуется в лактон ни при многочасовом нагревании в растворе, ни в расплавленном состоянии. Это согласуется с выясненной нами ранее реакционной способностью 2-бромметил-1,4-дигидропиридинов [7], связанной с их стерической напряженностью. Модели Стюарта—Бриглеба показывают, что у 1-замещенных 1,4-дигидропиридинов этого ряда ротация группы CH_2Br (а также

Данные спектров ПМР соединений II, IV—IX, XI, XIII

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.
II*	3,58 и 3,77 (3H, с, CH ₃), 4,73 и 4,86 (2H, с, CH ₂), 7,04...7,68 (11H, м, аром. + 5'-H), 8,33 и 8,51 (1H, с, =CH)
IVб	2,22 (6H, с, 2,6-CH ₃), 3,15 (6H, с, OCH ₃), 5,04 (1H, с, 4-H), 7,18...7,80 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 8,80 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,57 (1H, уш. с, NH пиразола)
IVе	0,75 [6H, т, (CH ₂) ₃ CH ₃], 0,93...1,38 [8H, м, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃], 2,18 (6H, с, 2,6-CH ₃), 3,35...4,02 (4H, м, OCH ₂), 5,09 (1H, с, 4-H), 7,18...7,84 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 8,77 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,53 (1H, уш. с, NH пиразола)
Vб	2,17 (3H, с, 2-CH ₃), 3,13 (3H, с, OCH ₃), 4,64 (2H, с, CH ₂), 5,04 (1H, с, 4-H), 7,17...7,71 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 9,13 (1H, с, NH пиридина), 12,55 (1H, уш. с, NH пиразола)
Vи*	1,22 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2,15 (3H, с, CH ₃ CO), 2,35 (3H, с, 2-CH ₃), 3,62 (3H, с, OCH ₃), 4,10 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 4,99 (1H, с, 4-H), 5,30 (2H, с, CH ₂ O), 6,80 (1H, уш. с, NH), 7,12 (1H, д, д, 5'-H), 7,55 (1H, д, т, 4'-H), 8,35 (1H, д, д, 6'-H), 8,49 (1H, д, 2'-H)
VIб	2,10 (3H, с, 2-CH ₃), 2,99 (3H, с, OCH ₃), 4,64 (2H, с, CH ₂), 4,69 (1H, с, 4-H), 7,18...7,68 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 9,51 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,55 (1H, уш. с, NH пиразола)
VIв	2,20 (3H, с, 2-CH ₃), 3,08 (3H, с, OCH ₃), 4,79 (2H, с, CH ₂), 4,82 (1H, с, 4-H), 7,11...7,88 (10H, м, C ₆ H ₅), 8,20 (1H, с, 5'-H), 9,64 (1H, уш. с, NH)
VIг	0,66 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2,17 (3H, с, 2-CH ₃), 3,62 (2H, м, CH ₂ CH ₃), 4,71 (2H, с, CH ₂ лактона), 4,88 (1H, с, 4-H), 7,11...7,91 (10H, м, C ₆ H ₅), 8,17 (1H, с, 5'-H), 9,62 (1H, уш. с, NH)
VIд	0,52 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 0,99 (2H, секстет, CH ₂ CH ₃), 2,21 (3H, с, 2-CH ₃), 3,42...3,89 (2H, м, OCH ₂ CH ₂), 4,77 (2H, с, CH ₂ лактона), 4,84 (1H, с, 4-H), 7,31...7,89 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 9,68 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,71 (1H, уш. с, NH пиразола)
VIж	2,10 (3H, с, 2-CH ₃), 4,03 (2H, м, OCH ₂), 4,66 (2H, с, CH ₂ лактона), 4,73 (1H, с, 4-H), 4,83 (2H, м, =CH ₂), 5,30 (1H, м, =CH), 7,16...7,69 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 9,58 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,57 (1H, уш. с, NH пиразола)
VIз	0,70...1,30 [27H, м, (CH ₂) ₁₂ CH ₃], 2,14 (3H, с, 2-CH ₃), 3,30...3,77 (2H, м, OCH ₂ CH ₂), 4,70 (2H, с, CH ₂ лактона), 4,78 (1H, с, 4-H), 7,21...7,78 (6H, м, C ₆ H ₅ + 5'-H), 9,58 (1H, уш. с, NH пиридина), 12,55 (1H, уш. с, NH пиразола)
VIи	2,27 (3H, с, 2-CH ₃), 3,41 (3H, с, OCH ₃), 4,67 (1H, с, 4-H), 4,79 (2H, с, CH ₂), 7,19 (1H, д, д, 5'-H), 7,47 (1H, д, т, 4'-H), 8,22...8,38 (2H, м, 2'-H + 6'-H), 9,78 (1H, уш. с, NH)
VIк	2,28 (3H, с, 2-CH ₃), 3,41 (3H, с, OCH ₃), 4,67 (1H, с, 4-H), 4,78 (2H, с, CH ₂), 7,12 (2H, д, д, 3'-H + 5'-H), 8,38 (2H, д, д, 2'-H + 6'-H), 9,83 (1H, с, NH)
VIк · HCl	2,34 (3H, с, 2-CH ₃), 3,41 (3H, с, OCH ₃), 4,82 (2H, с, CH ₂), 4,97 (1H, с, 4-H), 6,03 (1H, уш. с, N ⁺ H), 7,82 (2H, д, 3'-H + 5'-H), 8,77 (2H, д, 2'-H + 6'-H), 10,58 (1H, с, NH)
VII	7,42...8,06 (15H, м, аром. + 5'-H), 9,95 (1H, с, =CH)
VIIIа*	2,33 (3H, с, 2-CH ₃), 3,31 (3H, с, OCH ₃), 5,13 (1H, с, 4-H), 6,31 (1H, уш. с, NH), 7,17...7,91 (15H, м, аром. + 5'-H)
IXб	0,88 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2,60 (3H, с, 2-CH ₃), 4,00 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 7,13...8,17 (14H, м, аром.), 8,57 (1H, с, 5'-H)
XI*	1,13 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 1,44 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2,06 (3H, с, 2-CH ₃), 3,26 (3H, с, OCH ₃), 4,06 (5H, м, CH ₂ CH ₃ + CH ₂ Cl), 4,97 (1H, д, CH ₂ Cl), 5,44 (1H, с, 4-H), 6,84...7,93 (15H, м, аром. + 5'-H)
XIII	2,28 (3H, с, 2-CH ₃), 3,42 (3H, с, OCH ₃), 4,73...5,00 (5H, м, 4-H + N—CH ₂ + CH ₂ лактона), 7,08...8,15 (9H, м, аром.)

* Спектр снят в CDCl₃.

CH₂Cl) невозможна и, по-видимому, вследствие этого сближение реакционных центров для замыкания лактонного кольца маловероятно. О торможении ротации группы CH₂Cl соединения XI свидетельствуют в



спектрах ПМР сигналы метиленовой группы в положении 6 при 4,06 и 4,97 м. д. в виде АВ квартета.

В то же время возможно получение N-замещенных производных путем N-алкилирования 1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-*b*]пиридинов [11], что осуществлено нами на примере N-бензилирования лактона XII.

Эксперименты, проведенные в лаборатории фармакологии Латвийского института органического синтеза, показали, что 4-пиразолил- и 4-пиридилфуоропиридины VI проявляют лишь незначительное действие на сердечно-сосудистую систему.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WH-90 (90 МГц) в растворе ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС, ИК спектры регистрировали на спектрометре Perkin-Elmer 580 В в виде суспензий в нуйоле, УФ спектры — на спектрофотометре Specord M-40 Carl Zeiss/Jena в этаноле. Масс-спектр снят на приборе AEI MS-50.

Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляется на пластинках Silufof UV-254, системы растворителей: хлороформ—гексан—ацетон, 9 : 7 : 1, и бензол—этилацетат, 20 : 1.

Данные элементного анализа полученных соединений на С, Н, N, Cl соответствуют расчетным.

Характеристики соединений II, IV—IX, XI, XIII обобщены в табл. 1, 2.

Метиловый эфир 2-[1',3'-дифенилпиразолил-4')метилен]-4-хлорацетоуксусной кислоты (III). Раствор 1,24 г (5 ммоль) 1,3-дифенил-4-формилпиразола, 1,5 г (5 ммоль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты, 0,06 мл пиперидина и 0,04 мл уксусной кислоты в 50 мл бензола кипятят 4 ч, применяя насадку Дина—Штарка. Упаривают в вакууме, затирают метанолом. Кристаллизуют из метанола.

3,5-Диалкоксикарбонил-2,6-диметил-4-(3'-фенилпиразолил-4')-1,4-дигидропиридины (IVб,е). Раствор 0,01 моль 3-фенил-4-формилпиразола, 0,02 моль эфира ацетоуксусной кислоты и 3 мл 25% водного аммиака в 10 мл этанола кипятят 7 ч.

А. Соединение IVб. После охлаждения отделяют осадок и кристаллизуют из этанола.

Б. Соединение IVе. Часть соединения выделяется после охлаждения, другую часть получают после упаривания фильтрата в вакууме и обработки остатка этилацетатом. Кристаллизуют из смеси этанол—вода, 1 : 1.

3,5-Диметоксикарбонил-2-метил-4-(3'-фенилпиразолил-4')-6-хлорметил-1,4-дигидропиридин (Vб). Раствор 0,86 г (5 ммоль) 3-фенил-4-формилпиразола, 0,75 г (5 ммоль) метилового эфира 4-хлорацетоуксусной кислоты и 0,58 г (5 ммоль) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты в 10 мл изопропанола перемешивают 20 ч при комнатной температуре, вещество выделяют добавлением 1 мл воды. Кристаллизуют из метанола.

6-Ацетоксиметил-2-метил-3-метоксикарбонил-4-(3'-пиридил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (Vi). Раствор 1,07 г (0,01 моль) 3-пиридинальдегида, 1,15 г (0,01 моль) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 1,88 г (0,01 моль) этилового эфира 4-ацетоксиацетоуксусной кислоты в 10 мл этанола кипятят 23 ч. Часть соединения выделяется после охлаждения, часть получают после упаривания фильтрата в вакууме и обработки оставшегося масла этилацетатом. Кристаллизуют из смеси этанол—вода, 1 : 1.

3-Алкоксикарбонил-2-метил-4-пиразолил(пиридил)-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-б]-пиридина (VI). Лактон VIв. Раствор 0,3 г (3 ммоль) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты и 0,99 г (3 ммоль) метилового эфира 2-[(1',3'-дифенилпиразолил-4')метилени]-4-хлорацетоуксусной кислоты II в 10 мл метанола кипятят 10 ч. Осадок выделяют после охлаждения. Кристаллизуют из метанола.

Лактон VIг. Раствор 0,47 г (0,01 моль) дигидропиридина IVг [5] и 0,18 г (0,01 моль) N-бромсукцинимид в 10 мл хлороформа кипятят 1 ч. Упаривают в вакууме, масло затирают этанолом. Кристаллизуют из этанола.

Лактон VIи. Растворяют 0,95 г 6-ацетоксиметил-1,4-дигидропиридина Vi в 5 мл этанола, добавляют раствор 0,15 г гидроксида калия в 2 мл этанола, кипятят 30 мин. Часть вещества выделяется после охлаждения, часть осаждают добавлением воды. Кристаллизуют из смеси этанол—вода, 2 : 1.

Лактоны VIб,д,ж,з,к. Раствор 0,01 моль альдегида, 0,01 моль эфира 3-аминокротоновой кислоты и 0,01 моль этилового эфира 4-ацетоксиацетоуксусной кислоты в 10 мл этанола кипятят 20...25 ч, потом добавляют 0,56 г (0,01 моль) гидроксида калия в 2 мл этанола и кипятят еще 30 мин. 4-Пиразолилфуоропиридина VIб,д,ж,з выделяют из реакционной смеси после охлаждения. Соединения VIб,з кристаллизуют из метанола, соединения VIд,ж — из этанола. 4-Пиридилфуоропиридин VIк осаждают добавлением воды к реакционной смеси, кристаллизуют из этанола. Гидрохлорид лактона VIк получают добавлением раствора хлористого водорода в сухом эфире к раствору основания VIк в абсолютном этаноле, кристаллизуют из этанола.

2-[(1',3'-Дифенилпиразолил-4')метилени]индандион-1,3 (VII). Раствор 1,46 г (0,01 моль) индандиона-1,3, 2,48 г (0,01 моль) 1,3-дифенил-4-формилпиразола, 0,12 мл пиперидина и 0,08 мл уксусной кислоты в 100 мл бензола кипятят 30 мин, применяя насадку Дина—Штарка. Упаривают в вакууме, затирают 100 мл этанола. Кристаллизуют из уксусной кислоты.

4-(1',3'-Дифенилпиразолил-4')-2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-1,4-дигидроиндено-[1,2-б]пиридин (VIIIа). Раствор 1,88 г (5 ммоль) 2-(пиразолилметилени)индандиона-1,3 VII и 0,57 г (5 ммоль) метилового эфира 3-аминокротоновой кислоты в растворе 30 мл диметилформамида и 10 мл уксусной кислоты нагревают при 100 °С 1 ч. Охлаждают, отфильтровывают красные кристаллы — смесь дигидропиридина VIIIа и его окисленной формы IXа. Смесь хроматографируют на пластинках 220 × 260 мм при толщине незакрепленного слоя силикагеля (L 100/160μ) 2...3 мм в системе бензол—этилацетат, 20 : 1, собирают красную полосу. Элюируют ацетоном, растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из метанола.

4-(1',3'-Дифенилпиразолил-4')-2-метил-5-оксо-3-этоксикарбонилиндено[1,2б]пиридин (IXб). Раствор 1,88 г (5 ммоль) 2-(пиразолилметилени)индандиона-1,3 VII и 0,64 г (5 ммоль) этилового эфира 3-аминокротоновой кислоты в 30 мл уксусной кислоты кипятят 30 мин. Охлаждают, отфильтровывают желтые кристаллы. Кристаллизуют из смеси уксусная кислота—этанол, 4 : 1.

4-(1',3'-Дифенилпиразолил-4')-2-метил-5-метоксикарбонил-6-хлорметил-3-этоксикарбонил-1-(4''-этоксифенил)-1,4-дигидропиридин (XI). Раствор 0,95 г (2,5 ммоль) метилового эфира 2-[(1',3'-дифенилпиразолил-4')метилени]-4-хлорацетоуксусной кислоты II и 0,64 г (2,5 ммоль) этилового эфира 3-(4'-этоксифениламино)кротоновой кислоты X кипятят в 10 мл метанола 20 мин. Осадок выделяется после выдерживания (несколько дней) в холодильнике. Кристаллизуют из метанола.

1-Бензил-2-метил-3-метоксикарбонил-4-(3'-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-б]пиридин (XIII). Растворяют 0,6 г (2 ммоль) лактона XII в 10 мл безводного диметоксиэтана, при комнатной температуре добавляют 0,15 г (6 ммоль) гидроксида натрия, затем через 30 мин — 0,62 г (4 ммоль) бромистого бензила, потом кипятят 5 ч. Упаривают в вакууме, масло затирают водой. Кристаллизуют из метанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown A. M., Kunze D. L., Yatani A. // Nature. — London, 1984. — N 311. — P. 570.
2. Скрастиныи И. П., Кастрон В. В., Витолинь Р. О., Дубур Г. Я., Стыверия М. С., Кайдака К. А. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — Т. 23. — С. 1323.
3. Patmore L., Duncan G. P., Clarke B., Anderson A. J. // Br. J. Pharmacol. — 1990. — Vol. 99. — P. 687.
4. Offenleg. 3206671 BRD / Franckowiak G., Voeshagen H., Bossert F., Goldmann S., Meyer H., Wehinger E., Stoltefuss J., Schramm M., Thomas G., Towart R. // С. А. — 1983. — Vol. 98. — 215488.
5. Чекавичус Б. С., Одынец А. Г., Саусиньш А. Э., Берзиня Д. А., Золотоябко Р. М., Лиупиньш Э. Э., Дубур Г. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 21. — С. 959.
6. Young S. D. // Synthesis. — 1984. — N 7. — P. 617.
7. Скрастиныи И. П., Кастрон В. В., Чекавичус Б. С., Саусиньш А. Э., Золотоябко Р. М., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1230.
8. Дубур Г. Я., Улдрикус Я. Р. // ХГС. — 1970. — № 1. — С. 83.
9. Meyer H., Scherling D., Karl W. // Arzneim.-Forsch. — 1983. — Bd 33. — S. 1528.
10. Pat. Appl. 111455 Eur. / Kuehnis H. // С. А. — 1984. — Vol. 101. — 191875.
11. Offenleg. 3410645 BRD / Goldmann S., Bossert F., Bischoff H., Petzinna D., Puls W., Schlossmann K. // С. А. — 1986. — Vol. 104. — 88513.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 24.05.95