

К. В. Бухряков, А. В. Куркин*, М. А. Юровская

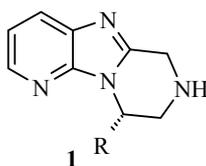
**СИНТЕЗ ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНОВ
С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА
И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ В ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА**

Получены производные имидазопиридина и бензимидазола с хиральными заместителями при атоме азота, проведены их превращения в соответствующие конденсированные структуры, сочленённые с пиперазиновым кольцом. Разработан метод получения нового класса соединений – производных 6,7,8,9-тетрагидропиридо-[3',2',4,5]имидазо[1,2-*a*]пиперазина.

Ключевые слова: *трет*-бутиловый эфир имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты, 3-нитро-2-хлорпиридин, эфиры оптически активных аминокислот, нуклеофильное замещение, хиральный заместитель при атоме азота.

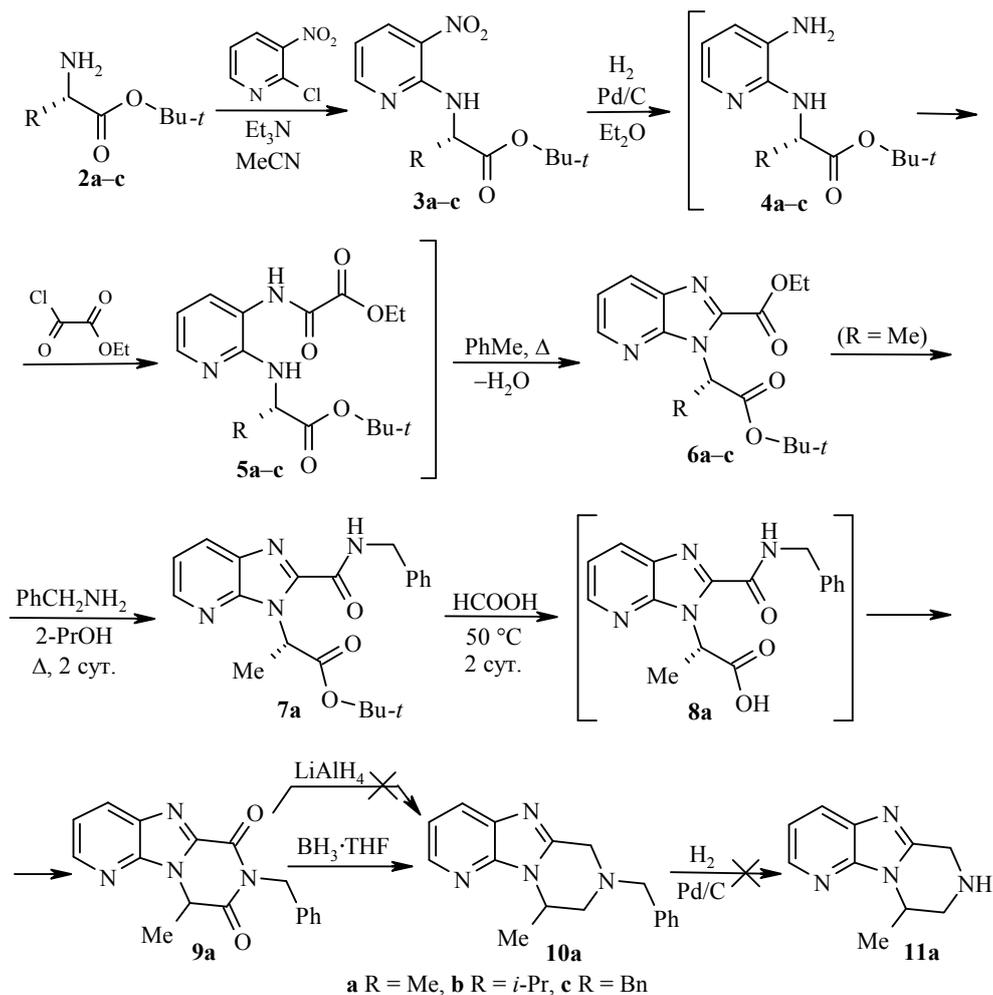
Интерес к производным имидазопиридинов обусловлен их биологической активностью, наиболее важные аспекты которой обобщены в обзоре [1]. Основываясь на этих данных и с учётом современной тенденции использования нерацемических лекарственных средств, нами был разработан метод синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридинов с хиральным заместителем при атоме азота [2].

Бензимидазолы, сочленённые с пиперазиновым кольцом, также представляют значительный интерес, поскольку проявляют противовирусные [3] и обезболивающие свойства [4]. Известно, что в некоторых случаях замена бензольного фрагмента на пиридиновый существенно усиливает биологическое действие за счёт высокого сродства последнего к бензодиазепиновым рецепторам [5]. Целью настоящей работы является разработка метода синтеза нового класса соединений, а именно замещённых в положении 9 производных 6,7,8,9-тетрагидропиридо[3',2',4,5]имидазо[1,2-*a*]пиперазина **1**.

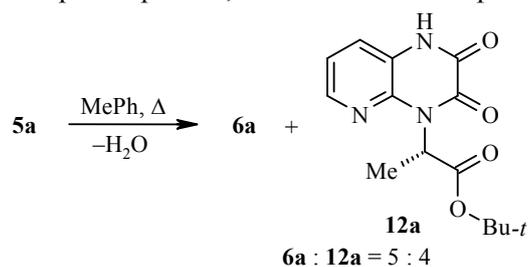


Для получения целевых соединений изначально мы предлагали синтетический маршрут, основанный на использовании L-аланина.

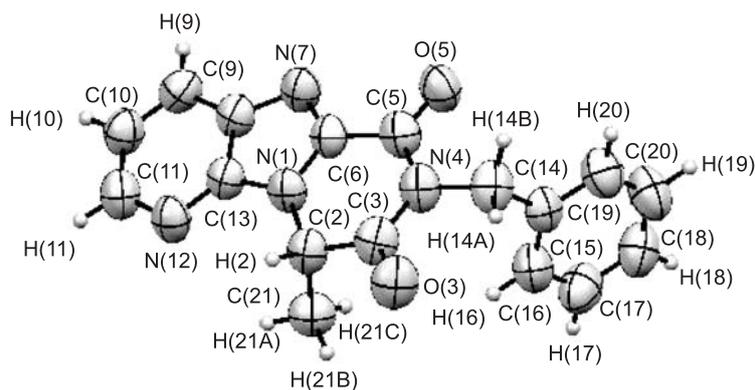
Имидазопиридины **6a–c** были получены по разработанной нами ранее методике синтеза оптически активных этиловых эфиров имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты с использованием в качестве источника хиральности энантимерно чистого *трет*-бутилового эфира L-фенилаланина [2]. Было показано, что селективность циклизации соединений типа **5** с остатком фенилаланина (образование имидазопиридинов или пиридопиперазинов) в значительной степени определяется используемым в реакции растворителем. Тем не менее циклизация соединения **5a** (с фрагментом аланина) в толуоле



протекала неселективно: кроме целевого продукт реакции – имидазопиридина **6a**, нами был выделен и побочный пиридопиразин **12a** в соотношении 5:4. Таким образом, можно сделать вывод о влиянии на направление циклизации не только растворителя, но и заместителя при атоме азота.



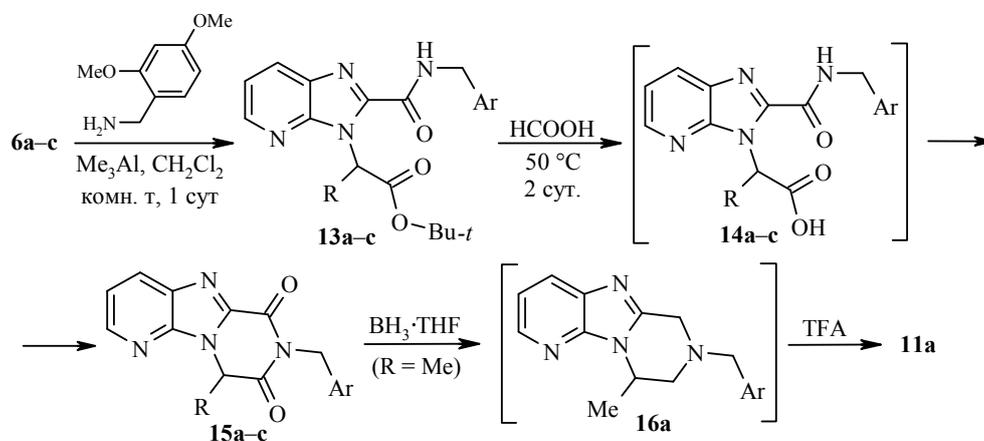
Аммонолиз имидазопиридина **6a** осуществляли с 3-кратным избытком бензиламина кипячением в 2-пропанол. Попытка выделения кислоты **8a** после гидролиза *трет*-бутилового эфира **7a** не увенчалась успехом, поскольку в условиях реакции протекает внутримолекулярная циклизация с образованием рацемического соединения **9a**. Причины потери хиральности полученного производного **9a** обсуждаются далее. Структура соединения **9a** подтверждена данными РСА (рисунок).



Молекулярная структура соединения **9a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Восстановление соединения **9a** LiAlH_4 приводит к сложной смеси неидентифицируемых продуктов реакции. При восстановлении комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ хотя и удаётся детектировать пик с массой, соответствующей производному **10a**, однако все наши попытки выделить пиперазин **10a** в индивидуальном виде не привели к успеху. Мы также попытались удалить бензильную группу из неочищенного соединения **10a** гидрогенолизом в присутствии палладия, но, к нашему удивлению, смесь не содержала ни ожидаемого продукта реакции **11a**, ни исходного пиперазина **10a**.

Получить целевой пиперазин **11a** удалось только после замены бензильной группы на 2,4-диметоксибензильную, удаление которой, как правило, осуществляется в более мягких условиях [6].



a-c Ar = 2,4-(MeO)₂C₆H₃; **a** R = Me, **b** R = *i*-Pr, **c** R = Bn

Имиды **15a-c** получены из имидазопиридинов **6a-c** по схеме, которую мы использовали для синтеза соединения **9a**. Восстановление соединения **15a** проводили комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$, после чего, без выделения пиперазина **16a**, обрабатывали трифторуксусной кислотой, что приводило к образованию целевого 6,7,8,9-тетрагидропиридо[3',2',4,5]имидазо[1,2-*a*]пиперазина **11a**, который выделен в виде дигидробромида после обработки 20% НВг.

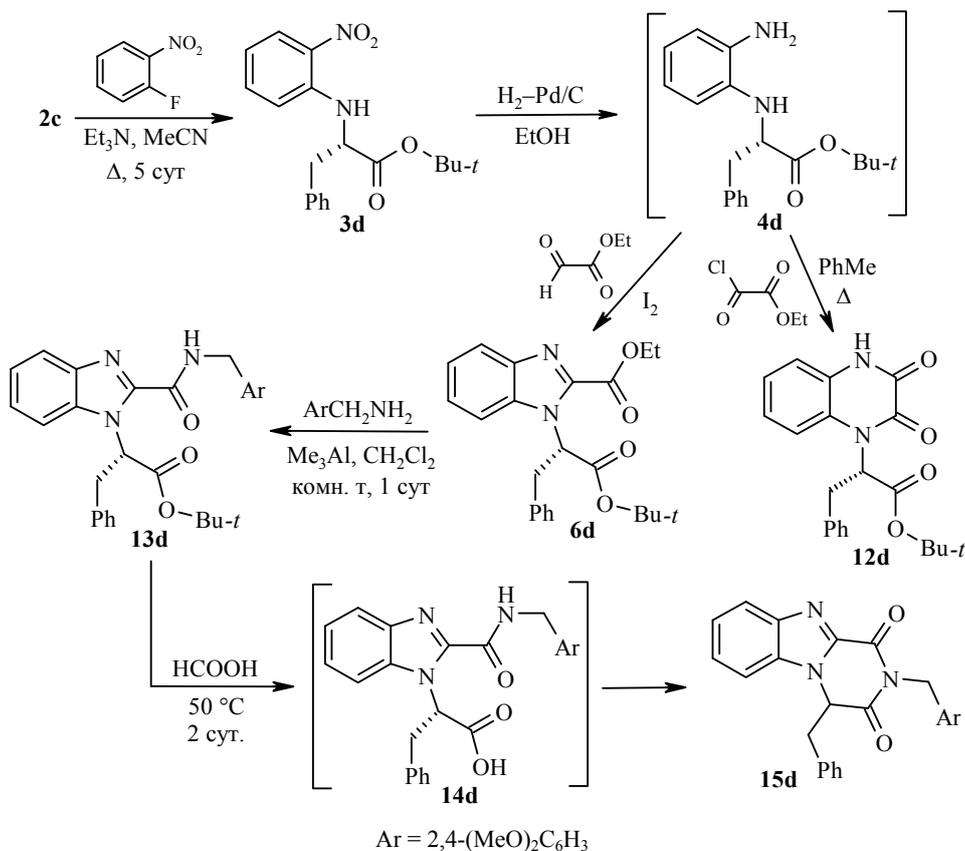
Анализ энантиомерной чистоты соединения **11a** методом ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой показал полную потерю энантиомерной чистоты.

Как было установлено, рацемизация наблюдается на двух стадиях: на стадии получения амида **13a** и стадии их циклизации в производные **15a**.

Нами была предпринята попытка сохранить в ходе синтетических превращений оптическую активность субстратов и получить конечные имидазо-[4,5-*b*]пиридины с высокой энантиомерной чистотой. С этой целью на первом этапе работы мы попытались получить в индивидуальном виде кислоту **14a**, которую можно трансформировать в амид **15a** с использованием мягких реагентов, применяемых в пептидном синтезе и не приводящих к рацемизации [6]. Мы использовали все известные методы удаления *tert*-бутильной защиты в эфире **13a**, но, к сожалению, ни один из них не привёл к положительному результату. Более того, кислота **14a** оказалась крайне нестабильной в протонных средах: во всех реакциях происходило её декарбоксилирование.

Получить амид **13a** с высокой энантиомерной чистотой (*ee* 98%) нам удалось при обработке соединения **6a** гидрохлоридом 2,4-диметоксибензиламина в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии триметилалюминия [7]. Хотя максимальная конверсия составляла всего 40%, рацемизации при этом не наблюдалось, что подтверждено данными ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой.

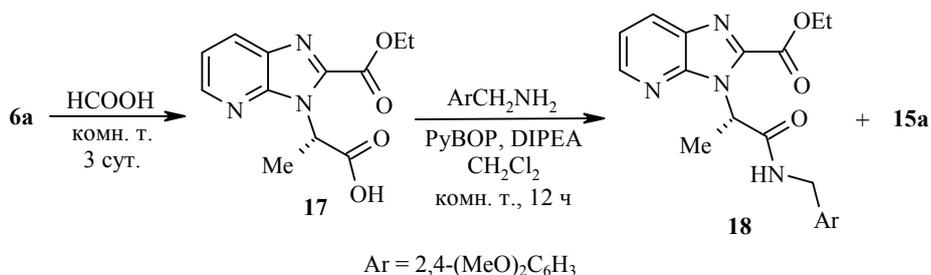
Следующим этапом работы стала попытка исключить рацемизацию на стадии циклизации соединений **13a–c** в амиды **15a–c**. Мы предположили, что наличие основного пиридинового атома азота в структуре может способствовать рацемизации за счёт ускорения процесса енолизации в пиперазиновом фрагменте. Для проверки данной гипотезы мы синтезировали бензольный аналог **13d** из *tert*-бутилового эфира фенилаланина **2c** и *o*-фторнитробензола.



Следует отметить, что использование хлорэтилоксалата на третьей стадии синтеза с последующим кипячением продукта ацилирования в толуоле не приводит к получению бензимидазола **6d**, как это происходило при синтезе имидазопиридина, образуется исключительно хиноксалиндион **12d**. Для получения соединения **6d** мы использовали другой метод: обрабатывали амин **4d** эфиром глиоксалевого альдегида в присутствии иода, который необходим как окислитель.

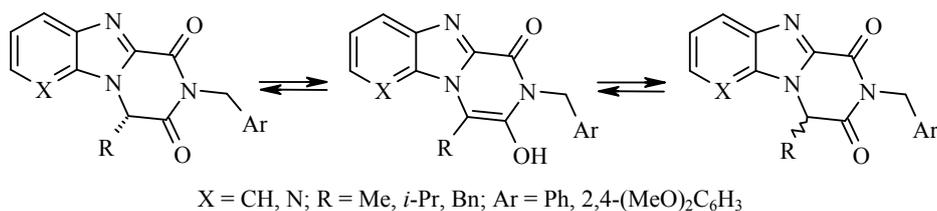
К сожалению, циклический амид **15d** также не обладал оптической активностью, а анализ его энантиомерной чистоты позволил нам установить, что в ходе выполнения синтетических превращений было получено рацемическое соединение.

Далее мы предприняли попытку изменить подход к синтезу циклического амида **15a**. Кислоту **17**, полученную в результате гидролиза *tert*-бутилового эфира производного **6a**, растворяли в CH_2Cl_2 и конденсировали с 2,4-диметоксибензиламином, используя активацию гексафторфосфатом бензотриазол-1-ил-окситрис(пирролидин)фосфония (PyBOP) в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч.



Полученная смесь содержала незациклизованный амид **18** и циклический амид **15a**, которые были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы. Оказалось, что амид **18** оптически активен ($+17.3^\circ$, *ee* 31%), а циклический диамид **15a** – оптически не активен (*ee* 5%).

Вероятно, потеря оптической активности происходит вследствие кето-енольной таутомерии в субстратах **15a–d**:



Таким образом, мы получили производные имидазопиридина и бензимидазола с хиральными заместителями при атоме азота и провели их превращения в соответствующие производные, сочленённые с пиперазиновым кольцом. К сожалению, не удалось синтезировать конечные продукты с высокой энантиомерной чистотой, но мы разработали метод получения нового класса соединений – неизвестных ранее замещённых 6,7,8,9-тетрагидропиридо-[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиперазинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker DPX (400 МГц), внутренний стандарт ТМС, растворители D_2O (соединение **11a**), DMCO-d_6 (соединение **12d**), CDCl_3 (остальные соединения). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker AMX-400 (100 МГц), растворители DMCO-d_6 (соединения **11a**, **12d**), CDCl_3 (остальные соединения). Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проводили с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, масс-спектрометр PE SCIX API 150 (электрораспыление, положительная ионизация). Энантиомерная чистота подтверждена методом ВЭЖХ на хроматографе Waters Breeze 2 HPLC System на хиральном сорбенте Chiralpak AD-H (5 мкм), колонка 4.6×250 мм, элюент гексан–2-PrOH, 85:15, поток 1.0 мл/мин, 20 °С, УФ детектор (360 нм). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (сорбент – силикагель СТХ-1ВЭ) в системе гексан–EtOAc, 10:1 (соединение **7a** – в CH_2Cl_2), или жидкостной хроматографией с масс-спектральным детектором (соединения **9a**, **15a–c**). Использован коммерческий 3-нитро-2-хлорпиридин фирмы Aldrich. *трет*-Бутиловые эфиры аминокислот получены по методике [8].

Эфиры *N*-(3-нитропиридин-2-ил)-L-аминокислот **3a–c** (общая методика). К раствору 0.07 моль эфира соответствующей аминокислоты **2** в 100 мл MeCN добавляют 11.10 г (0.07 моль) 3-нитро-2-хлорпиридина, приливают 14.85 г (0.147 моль) Et_3N , кипятят 2 сут (контроль ТСХ), растворитель упаривают, к остатку приливают 100 мл воды, экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–EtOAc, 10:1.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-(3-нитропиридин-2-ил)-L-аланина (**3a**)**. Выход 90%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 63–65 °С; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +80.2^\circ$ (c 1.00, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.56 (3H, д, $J = 7.3$, CHCH_3); 4.76–4.79 (1H, м, CHCH_3); 6.69 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 4.6$, H-5); 8.38 (1H, д, д, $J = 4.4$, $J = 1.8$, H-6); 8.43 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.8$, H-4); 8.49 (1H, д, $J = 5.3$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3 (CH_3); 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 50.6 (CHCH_3); 81.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 112.3 (C-5); 135.1 (C-3); 144.6 (C-4); 151.5 (C-2); 155.2 (C-6); 172.2 (C=O). Найдено, %: C 54.04; H 6.32; N 15.89. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.92; H 6.41; N 15.72.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-(3-нитропиридин-2-ил)-L-лейцина (**3b**)**. Выход 80%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 55–57 °С; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23.8^\circ$ (c 1.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, д, $J = 6.2$) и 1.03 (3H, д, $J = 6.2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.76–1.78 (3H, м, CH_2CHMe_2); 4.76–4.82 (1H, м, CHCH_2); 6.69 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 4.4$, H-5); 8.34 (1H, д, $J = 6.4$, NH); 8.38 (1H, д, д, $J = 4.9$, $J = 1.8$, H-6); 8.43 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.8$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 25.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41.3 (CH_2); 53.4 (CHCH_2); 81.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 112.3 (C-5); 128.3 (C-3); 135.1 (C-4); 151.9 (C-2); 155.2 (C-6); 172.2 (C=O). Найдено, %: C 58.39; H 7.45; N 13.55. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.24; H 7.49; N 13.58.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-(3-нитропиридин-2-ил)-L-фенилаланина (**3c**)**. Выход 70%. Жёлтые кристаллы. Т. пл. 137–139 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -112.6^\circ$ (c 0.76, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.22–3.25 (2H, м, CH_2Ph); 5.02–5.04 (1H, м, CHCH_2); 6.71–6.75 (1H, м, NH); 7.26–7.29 (5H, м, H Ph); 8.37 (1H, д, $J = 4.5$, H-5); 8.41 (1H, д, $J = 8.3$, H-6); 8.46–8.49 (1H, м, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 38.1 (CH_2); 56.0 (CHCH_2); 82.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 108.7 (C-6); 112.4 (C-4'); 127.0 (C-3); 128.5 (C-3',5'); 129.4 (C-2',6'); 135.4 (C-1'); 137.1 (C-4); 155.1 (C-6); 158.0 (C-2); 175.7 (C=O). Найдено, %: C 63.11; H 6.12; N 12.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.96; H 6.16; N 12.24.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-(2-нитрофенил)-L-фенилаланина (**3d**)**. К раствору 2.6 г (0.018 моль) 2-фторнитробензола в 30 мл MeCN добавляют 5.2 г (0.020 моль) гидрохлорида *трет*-бутилового эфира L-фенилаланина, приливают 3.9 г (0.038 моль)

Et₃N, кипятят 5 сут (контроль ТСХ), упаривают, приливают 50 мл EtOAc и 50 мл воды, органический слой отделяют и сушат над Na₂SO₄, упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–EtOAc, 10:1. Выход 4.7 г (74%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 101–103 °С. $[\alpha]_D^{20} -117.6^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.16–3.29 (2H, м, CH₂Ph); 4.35–4.41 (1H, м, CHCH₂); 6.67–6.73 (2H, м, H Ar); 7.24–7.43 (6H, м, H Ph, H Ar); 8.18 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.19 (1H, д, *J* = 7.5, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.9 (C(CH₃)₃); 38.6 (CH₂); 57.9 (CHCH₂); 82.6 (C(CH₃)₃); 113.9 (C-4); 116.1 (C-6); 127.0 (C-4'); 127.3 (C-3); 128.7 (C-3',5'); 129.4 (C-2',6'); 135.8 (C-2); 136.0 (C-5); 144.0 (C-1'); 149.8 (C-1); 170.4 (C=O). Найдено, %: C 66.61; H 6.41; N 8.19. C₁₉H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 66.65; H 6.48; N 8.18.

Синтез соединений 6a–с и 12a (общая методика). К раствору 17.2 ммоль соединения **3a–с** в 50 мл эфира добавляют 10% Pd/C, продувают аргоном, затем водородом. Гидрируют в атмосфере водорода при комнатной температуре (контроль ТСХ). Реакционную смесь фильтруют. К фильтрату, содержащему диаминосоединение **4a–с**, приливают 3.2 мл (22.4 ммоль) Et₃N, охлаждают раствор до 0 °С, по каплям прибавляют 2.3 мл (20.6 ммоль) этилхлорид, при этом выпадает белый осадок гидрохлорида триэтиламина. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают осадок, фильтрат промывают водой (2 × 50 мл), органический слой сушат над Na₂SO₄, упаривают. Получают соединение **5a–с** в виде жёлтой маслянистой жидкости, которую затем без дополнительной очистки кипятят в 100 мл толуола в течение 10 ч, упаривают. Остаток, содержащий продукты **6a–с** и **12a** хроматографируют в соответствующей системе (см. ниже).

Этиловый эфир 3-[(S)-2-трет-бутокси-1-метил-2-оксоэтил]-3H-имидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-карбоновой кислоты (6a). Вещество хроматографируют на колонке с силикагелем в CH₂Cl₂, получают соединение **6a** в виде светло-жёлтого масла. Выход 52%. $[\alpha]_D^{20} +16.3^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.46 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 1.86 (3H, д, *J* = 7.3, CHCH₃); 4.48–4.50 (2H, м, CH₂CH₃); 6.06 (1H, к, *J* = 7.3, CHCH₃); 7.29 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 4.4, H-6); 8.16 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.1, H-5); 8.48 (1H, д, *J* = 4.4, *J* = 1.1, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0 (CH₂CH₃); 17.0 (CHCH₃); 27.9 (C(CH₃)₃); 53.6 (CHCH₃); 62.6 (CH₂CH₃); 82.4 (C(CH₃)₃); 120.0 (C-6); 129.8 (C-7); 133.7 (C-7a); 141.5 (C-3a); 146.9 (C-5); 147.4 (COOEt); 159.7 (C-2); 168.6 (COO*Bu-t*). Найдено, %: C 60.05; H 6.52; N 13.03. C₁₆H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: C 60.18; H 6.63; N 13.16.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-(2,3-диоксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-4-ил)пропионовой кислоты (12a). После выделения соединения **6a** продолжают хроматографирование в EtOAc, получают соединение **12a** в виде серых кристаллов. Выход 40%. Т. пл. 97–99 °С. $[\alpha]_D^{20} -7.3^\circ$ (*c* 1.09, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.70 (3H, д, *J* = 7.3, CHCH₃); 5.97 (1H, к, *J* = 7.1, CHCH₃); 7.19 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 4.7, H-7); 7.76 (1H, д, *J* = 7.9, H-8); 8.24 (1H, д, *J* = 4.6, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CHCH₃); 27.8 (C(CH₃)₃); 51.7; 81.9 (C(CH₃)₃); 119.9 (C-8); 120.9 (C-8a); 124.5 (C-7); 137.8 (C-4a); 142.9 (C-6); 155.3 (C-3); 160.4 (C-2); 168.6 (COO*Bu-t*). Найдено, %: C 57.68; H 5.82; N 14.48. C₁₄H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: C 57.72; H 5.88; N 14.42.

Этиловый эфир 3-[(S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилбутил]-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (6b). Вещество хроматографируют на колонке с силикагелем в CH₂Cl₂, получают соединение **6b** в виде светло-жёлтого масла. Выход 50%. $[\alpha]_D^{20} +9.5^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, д, *J* = 6.6, CHCH₃); 0.95 (3H, д, *J* = 6.6, CHCH₃); 1.25–1.28 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.33 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.45 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 2.25–2.28 (1H, м, CHCH₂); 2.43–2.45 (1H, м, CHCH₂); 4.47–4.49 (2H, м, CH₂CH₃); 6.06 (1H, д, *J* = 10.2, *J* = 4.4, CHCH₂); 7.29 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 4.7, H-6); 8.17 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.3, H-5); 8.49 (1H, д, *J* = 4.6, *J* = 1.3, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8 (CH₂CH₃); 21.3 (CH(CH₃)₂); 22.6

(CH(CH₃)₂); 24.9 (CH(CH₃)₂); 27.4 (C(CH₃)₃); 39.4 (CHCH₂); 56.3 (CHCH₂); 62.2 (CH₂CH₃); 81.9 (C(CH₃)₃); 119.5 (C-6); 129.3 (C-7); 133.2 (C-7a); 141.4 (C-3a); 146.5 (C-5); 147.6 (COOEt); 159.3 (C-2); 168.3 (COOBu-*t*). Найдено, %: С 63.08; Н 7.45; N 11.54. C₁₉H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.53; N 11.63.

Этиловый эфир 3-[(S)-1-бензил-2-*трет*-бутоксид-2-оксоэтил]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-карбоновой кислоты (6с). Вещество хроматографируют на колонке с силикагелем в CH₂Cl₂, получают соединение **6с** в виде светло-жёлтого масла. Выход 55%. [α]_D²⁰ –44.3° (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39–1.43 (12H, м, C(CH₃)₃, CH₂CH₃); 3.71–3.74 (2H, м, CH₂Ph); 4.39–4.42 (2H, м, CH₂CH₃); 6.36 (1H, д, д, *J* = 10.4, *J* = 5.5, NCHCO); 6.85 (2H, д, д, *J* = 6.6, *J* = 2.7, H Ar); 7.00–7.05 (3H, м, H Ar); 7.25 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 4.6, H-6); 8.10 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.5, H-5); 8.43 (1H, д, д, *J* = 4.6, *J* = 1.3, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.2 (CH₂CH₃); 27.9 (C(CH₃)₃); 36.7 (CH₂Ph); 59.3 (CHCH₂); 62.6 (CH₂CH₃); 82.8 (C(CH₃)₃); 119.9 (C-6); 126.6 (C-7); 128.2 (C-4'); 128.9 (C-3',5'); 129.6 (C-2',6'); 133.4 (C-7a); 136.9 (C-1'); 141.5 (C-5); 146.8 (C-3a); 147.6 (COOEt); 159.7 (C-2); 167.9 (COOBu-*t*). Найдено, %: С 66.86; Н 6.40; N 10.67. C₂₂H₂₅N₃O₄. Вычислено, %: С 66.82; Н 6.37; N 10.63.

Этиловый эфир 1-[(S)-1-бензил-2-*трет*-бутоксид-2-оксоэтил]-1*H*-бензимидазол-2-карбоновой кислоты (6д). К раствору 5.0 г (0.015 моль) соединения **3д** в 50 мл этанола добавляют 10% Pd/C, продувают аргоном, затем водородом. Гидрируют в атмосфере водорода, при комнатной температуре. После восстановления нитрогруппы, реакционную массу отфильтровывают, к маточному раствору прибавляют 3.0 г (0.015 моль) раствора (50%, в толуоле) глиоксалевого альдегида и 3.7 г (0.015 моль) иода. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Раствор упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–EtOAc, 10:1. Получают 4.7 г (82%) соединения **6д** в виде светло-жёлтого масла. [α]_D²⁰ –42.7° (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 1.40 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.45 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 3.67–3.72 (2H, м, CH₂Ph); 6.31–6.34 (1H, м, CHCH₂); 6.75–6.82 (2H, м, H Ar); 7.03–7.11 (3H, м, H Ar); 7.29–7.41 (3H, м, H Ar); 7.85–7.91 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.3 (CH₂CH₃); 27.8 (C(CH₃)₃); 36.8 (CHCH₂); 60.7 (CHCH₂); 62.3 (CH₂CH₃); 83.1 (C(CH₃)₃); 111.8 (C-7); 122.2 (C-4); 123.6 (C-6); 125.3 (C-5); 126.9 (C-4'); 128.5 (C-3',5'); 128.8 (C-2',6'); 136.5 (C-1'); 140.7 (C-7a); 141.6 (C-3a); 160.0 (COOEt); 161.1 (C-2); 167.8 (COOBu-*t*). Найдено, %: С 69.95; Н 6.59; N 7.04. C₂₃H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: С 70.03; Н 6.64; N 7.10.

***трет*-Бутиловый эфир (S)-2-(2,3-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-хиноксалин-1-ил)-3-фенилпропионовой кислоты (12д).** Остаток, после упаривания толуола, хроматографируют на колонке с силикагелем в EtOAc. Выход 82%. Белые кристаллы. Т. пл. 180–182 °С. [α]_D²⁰ –41.3° (*c* 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.35 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.30–3.51 (2H, м, CH₂Ph); 5.70–5.73 (1H, м, CHCH₂); 7.04–7.17 (9H, м, H Ar); 12.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.5 (C(CH₃)₃); 33.3 (CHCH₂); 58.1 (CHCH₂); 81.5 (C(CH₃)₃); 114.9 (C-5); 115.8 (C-7); 123.0 (C-8); 123.7 (C-6); 125.1 (C-4'); 126.4 (C-4a); 128.0 (C-3',5'); 129.0 (C-2',6'); 136.8 (C-8a); 136.9 (C-1'); 153.0 (C-2); 154.8 (C-3); 167.5 (COOBu-*t*). Найдено, %: С 68.75; Н 5.97; N 7.57. C₂₁H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 68.84; Н 6.05; N 7.65.

***трет*-Бутиловый эфир (S)-2-[2-(бензиламино)карбонил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]пропионовой кислоты (7а).** К раствору 0.9 г (2.8 ммоль) соединения **6а** в 10 мл 2-PrOH приливают 0.9 г (8.4 ммоль) бензиламина и кипятят 48 ч. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют в CH₂Cl₂. Выход 84%. Белые кристаллы. Т. пл. 107–109 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.96 (3H, д, *J* = 7.1, CHCH₃); 4.47–4.50 (2H, м, CH₂); 6.30 (1H, к, *J* = 7.1, CHCH₃); 7.29–7.42 (6H, м, H Ph, H-6); 8.04–8.07 (2H, м, H-7, NH); 8.49 (1H, д, *J* = 4.6, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.0 (CHCH₃); 27.7 (C(CH₃)₃); 43.5 (NHCH₂); 53.8 (CHCH₃); 82.1 (C(CH₃)₃); 119.7 (C-6); 127.7 (C-7); 127.9 (C-4'); 128.5 (C-3',5'); 128.8 (C-2',6'); 128.9 (C-7a); 133.3

(C-1'); 137.5 (C-5); 144.1 (C-3a); 146.1 (CONH); 159.0 (C-2); 168.8 (COOBu-*t*). Найдено, %: C 66.12; H 6.21; N 14.65. C₂₁H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: C 66.30; H 6.36; N 14.73.

Синтез соединений 13a–d (общая методика). Суспензию 1.28 г (6.3 ммоль) гидрохлорида 2,4-диметоксибензиламина в 30 мл CH₂Cl₂ продувают аргоном и охлаждают до 0 °С. Реакцию проводят в атмосфере аргона. Прибавляют по каплям 9.5 мл (18.9 ммоль) раствора (2 моль/л раствор, в гексане) триметилалюминия. Образовавшийся раствор перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем прибавляют по каплям 6.3 ммоль раствора соответствующего эфира **6a–d** в 10 мл CH₂Cl₂, полученный оранжевый раствор перемешивают при комнатной температуре 1 сут. Реакционную смесь выливают в слабокислый водный раствор (5% HCl), органический слой отделяют, промывают водой и сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–EtOAc, 10:1.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-[2-(2,4-диметоксибензиламинокарбонил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]пропионовой кислоты (13a). Выход 41%. Светло-жёлтое масло. [α]_D²⁰ +8.8° (*c* 1.10, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.93 (3H, д, *J* = 7.2, CHCH₃); 3.81 (3H, с, 2'-OCH₃); 3.88 (3H, с, 4'-OCH₃); 4.55–4.58 (2H, м, CH₂); 6.30 (1H, к, *J* = 7.2, CHCH₃); 6.47–6.49 (2H, м, H Ar); 7.28–7.30 (2H, м, H Ar, H-6); 8.07–8.09 (2H, м, H-7, NH); 8.46 (1H, д, д, *J* = 4.6, *J* = 1.5, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.0 (CHCH₃); 27.8 (C(CH₃)₃); 38.8 (CH₂); 53.7 (CHCH₃); 55.4 (2-CH₃O, 4-CH₃O); 82.0 (C(CH₃)₃); 98.6 (C-3'); 100.0 (C-5'); 103.9 (C-1'); 118.1 (C-6); 119.5 (C-7); 123.0 (C-7a); 128.4 (C-6'); 130.6 (C-5); 133.3 (C-3a); 145.8 (CONH); 158.7 (C-4'); 160.4 (C-2); 160.7 (C-2'); 168.8 (COOBu-*t*). Найдено, %: C 62.62; H 6.35; N 12.66. C₂₃H₂₈N₄O₅. Вычислено, %: C 62.71; H 6.41; N 12.72.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-[2-(2,4-диметоксибензиламинокарбонил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]-4-метилпентановой кислоты (13b). Выход 43%. Светло-жёлтое масло. [α]_D²⁰ +5.5° (*c* 1.03, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, д, *J* = 6.4, CHCH₃); 1.01 (3H, д, *J* = 6.4, CHCH₃); 1.00–1.04 (10H, м, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂); 2.28–2.35 (1H, м) и 2.55–2.63 (1H, м, CH₂CH); 3.81 (3H, с, 2'-OCH₃); 3.88 (3H, с, 4'-OCH₃); 4.57–4.59 (2H, м, CHCH₂); 6.27–6.30 (1H, м, CHCH₂); 6.42–6.50 (2H, м, H Ar); 7.23–7.31 (2H, м, H Ar, H-6); 8.02–8.11 (2H, м, H-5,7); 8.45–8.48 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH(CH₃)₂); 22.7 (CH(CH₃)₂); 25.0 (CH(CH₃)₂); 27.4 (C(CH₃)₃); 38.3 (CH₂Ph); 39.3 (CHCH₂); 55.0 (2',4'-OCH₃); 56.4 (CHCH₂); 81.5 (C(CH₃)₃); 98.2 (C-3'); 103.6 (C-5'); 117.8 (C-1'); 118.9 (C-6); 127.9 (C-7); 130.1 (C-7a); 132.7 (C-6'); 144.35 (C-4); 145.3 (C-3a); 148.1 (CONH); 158.2 (C-4'); 158.3 (C-2); 160.3 (C-4'); 168.6 (COOBu-*t*). Найдено, %: C 64.61; H 7.04; N 11.56. C₂₆H₃₄N₄O₅. Вычислено, %: C 64.71; H 7.10; N 11.61.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-[2-(2,4-диметоксибензиламинокарбонил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил]-3-фенилпропионовой кислоты (13c). Выход 39%. Светло-жёлтое масло. [α]_D²⁰ –40.7° (*c* 1.10, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.75–3.84 (5H, м, CH₂Ar, 2'-OCH₃); 3.86 (3H, с, 4'-OCH₃); 4.51–4.52 (2H, м, CH₂Ar); 6.44–6.50 (2H, м, CHCH₂, H Ar); 6.57–6.69 (1H, м, H Ar); 6.87–7.01 (5H, м, H Ph); 7.18–7.25 (2H, м, H Ar, H-6); 7.84–7.91 (1H, м, H-7); 7.95 (1H, д, *J* = 8.1, H-5); 8.39 (1H, д, *J* = 4.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.4 (C(CH₃)₃); 36.2 (CHCH₂); 38.1 (CH₂Ph); 54.9 (2',4'-OCH₃); 58.4 (CHCH₂); 81.8 (C(CH₃)₃); 98.1 (C-3'); 103.5 (C-5'); 117.6 (C-1'); 118.8 (C-6); 125.8 (C-7); 127.5 (C-3",5"); 127.7 (C-4"); 128.5 (C-2",6"); 130.0 (C-5'); 132.4 (C-7a); 136.8 (C-5); 143.9 (C-1"); 145.1 (C-7a); 147.6 (CONH); 158.1 (C-4'); 158.2 (C-2); 160.2 (C-2'); 167.6 (COOBu-*t*). Найдено, %: C 67.33; H 6.18; N 10.77. C₂₉H₃₂N₄O₅. Вычислено, %: C 67.43; H 6.24; N 10.85.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-[2-(2,4-диметоксибензиламинокарбонил)-1H-бензимидазол-1-ил]-3-фенилпропионовой кислоты (13d). Выход 23%. Светло-жёлтое масло. [α]_D²⁰ –30.1° (*c* 0.99, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.46–3.56 (1H, м) и 3.67–3.74 (1H, м, CH₂Ar); 3.81 (3H, с, 2'-OCH₃); 3.85

(3H, с, 4'-OCH₃); 4.45–4.50 (2H, м, CH₂Ar); 6.43–6.50 (2H, м, H Ar, CHCH₂); 6.79–6.84 (3H, м, H Ar); 6.94–7.05 (3H, м, H Ar); 7.15–7.21 (1H, м, H Ar); 7.28–7.32 (3H, м, H Ar); 7.68–7.85 (1H, м, H Ar); 7.86–7.93 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.4 (C(CH₃)₃); 36.5 (CHCH₂); 38.1 (CH₂Ar); 55.0 (2',4'-OCH₃); 59.9 (NCH); 82.3 (C(CH₃)₃); 98.1 (C-3'); 103.6 (C-5'); 111.7 (C-7); 117.9 (C-1'); 120.3 (C-4); 122.9 (C-6); 123.9 (C-5); 126.2 (C-4''); 127.8 (C-3'',5''); 128.5 (C-2'',6''); 130.0 (C-6'); 134.9 (C-7a); 136.3 (C-1''); 140.6 (C-3a); 143.1 (CONH); 158.2 (C-4'); 158.7 (C-2); 160.3 (C-2'); 167.7 (COOBu-*t*). Найдено, %: С 69.79; Н 6.39; N 8.07. C₃₀H₃₃N₃O₅. Вычислено, %: С 69.88; Н 6.45; N 8.15.

Синтез соединений 9a, 15a–d (общая методика). Растворяют 1.8 ммоль соответствующего амида **7a** или **13a–d** в 10 мл муравьиной кислоты, перемешивают 48 ч при 50 °С. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют в CH₂Cl₂.

7-Бензил-9-метил-7H,9H-пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирозин-6,8-дион (9a). Выход 47%. Т. пл. 179–181 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, д, *J* = 6.9, CH₃); 5.24–5.28 (2H, м, CH₂); 5.55 (1H, к, *J* = 7.0, CHCH₃); 7.31–7.34 (3H, м, H Ph); 7.43 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 4.6, H-3); 7.50–7.54 (2H, м, H Ph); 8.30 (1H, д, *J* = 8.3, H-4); 8.60 (1H, д, *J* = 4.5, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7 (CHCH₃); 43.8 (CH₂); 54.2 (CHCH₃); 120.8 (C-3); 128.1 (C-4); 128.7 (C-4'); 129.3 (C-3',5'); 130.7 (C-2',6'); 133.0 (C-4a); 136.1 (C-1'); 137.8 (C-2); 148.0 (C-10a); 152.5 (C-6); 169.2 (C-5a); 173.0 (C-8). Найдено, %: С 66.41; Н 4.61; N 18.29. C₁₇H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.61; N 18.29.

7-(2,4-Диметоксибензил)-9-метил-7H,9H-пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирозин-6,8-дион (15a). Выход 53%. Белые кристаллы. Т. пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.02 (3H, д, *J* = 7.1, CH₃); 3.78 (3H, с, 2-OCH₃); 3.81 (3H, с, 4-OCH₃); 5.10–5.13 (1H, м) и 5.31–5.33 (1H, м, CH₂Ar); 5.52 (1H, к, *J* = 7.0, CHCH₃); 6.41–6.43 (2H, м, H Ar); 7.20 (1H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.42 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 4.6, H-3); 8.28 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.2, H-4); 8.59 (1H, д, *J* = 4.6, *J* = 1.2, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7 (CHCH₃); 39.6 (CH₂Ar); 54.2 (CHCH₃); 55.4 (2'-OCH₃); 55.5 (4'-OCH₃); 98.6 (C-3'); 104.1 (C-5'); 115.9 (C-3); 118.6 (C-1'); 120.7 (C-4); 130.5 (C-4a); 130.6 (C-6'); 136.1 (C-2); 145.8 (C-10a); 147.8 (C-6); 155.3 (C-5a); 158.5 (C-4'); 160.6 (C-2'); 169.0 (C-8). Найдено, %: С 62.10; Н 5.02; N 15.31. C₁₉H₁₈N₄O₄. Вычислено, %: С 62.29; Н 4.95; N 15.29.

7-(2,4-Диметоксибензил)-9-изобутил-7H,9H-пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирозин-6,8-дион (15b). Выход 73%. Белые кристаллы. Т. пл. 147–149 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.70 (3H, д, *J* = 6.4) и 0.91 (3H, д, *J* = 6.4, CH(CH₃)₂); 0.80–0.90 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.15–2.24 (1H, м) и 2.29–2.37 (1H, м, CHCH₂); 3.78 (3H, с, 2'-OCH₃); 3.79 (3H, с, 4'-OCH₃); 5.21 (2H, д, *J* = 21.2, *J* = 12.2, CH₂Ar); 5.52 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 4.8, CHCH₃); 6.40–6.44 (2H, м, H Ar); 7.20–7.23 (1H, м, H Ar); 7.41 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 4.8, H-3); 8.28 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 1.3, H-4); 8.58 (1H, д, *J* = 4.8, *J* = 1.3, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.3 (CH(CH₃)₂); 22.7 (CH(CH₃)₂); 24.3 (CH(CH₃)₂); 39.5 (CHCH₂); 43.0 (CH₂Ar); 55.4 (2'-OCH₃); 55.5 (4'-OCH₃); 57.2 (CHCH₂); 98.4 (C-3'); 103.9 (C-5'); 115.9 (C-3); 120.6 (C-1'); 130.5 (C-4); 130.8 (C-4a); 135.9 (C-6'); 138.7 (C-2); 145.8 (C-10a); 147.8 (C-6); 155.5 (C-5a); 158.5 (C-4'); 160.6 (C-2'); 168.4 (C-8). Найдено, %: С 64.61; Н 5.87; N 13.64. C₂₂H₂₄N₄O₄. Вычислено, %: С 64.69; Н 5.92; N 13.72.

9-Бензил-7-(2,4-диметоксибензил)-7H,9H-пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пирозин-6,8-дион (15c). Выход 59%. Белые кристаллы. Т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.62–3.69 (1H, м) и 4.02–4.08 (1H, м, CHCH₂); 3.77 (3H, с, 2'-OCH₃); 3.79 (3H, с, 4'-OCH₃); 5.01 (2H, с, CH₂Ar); 5.82 (1H, д, *J* = 4.8, *J* = 3.2, CHCH₂); 6.31–6.42 (4H, м, H Ar); 6.89–7.00 (3H, м, H Ar); 7.09–7.15 (1H, м, H Ar); 7.48 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 4.3, H-3); 8.31 (1H, д, *J* = 8.3, H-4); 8.68 (1H, д, *J* = 4.3, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.6 (CHCH₂); 39.1 (CH₂Ar); 55.4 (2'-OCH₃); 55.5 (4'-OCH₃); 58.9 (CHCH₂); 98.4 (C-3'); 104.0 (C-5'); 115.7 (C-3); 120.8 (C-1'); 127.9 (C-4); 128.8 (C-4''); 128.9 (C-3'',5''); 130.3 (C-4a); 130.8 (C-2'',6''); 132.9 (C-6'); 135.9 (C-1''); 139.0 (C-2); 145.8 (C-10a); 147.9 (C-6); 154.8 (C-5a); 158.4 (C-4'); 160.5 (C-2'); 168.0 (C-8). Найдено, %: С 67.79; Н 5.09; N 12.58. C₂₅H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: С 67.86; Н 5.01; N 12.66.

Т а б л и ц а 1

Основные длины связей (*l*) в структуре соединения 9а

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(2)	1.447(3)	C(5)–C(6)	1.466(3)	C(14)–C(15)	1.510(3)
N(1)–C(6)	1.360(2)	C(6)–N(7)	1.320(3)	C(15)–C(16)	1.365(3)
N(1)–C(13)	1.385(3)	N(7)–C(8)	1.376(3)	C(15)–C(20)	1.355(3)
C(2)–H(2)	0.980(2)	C(8)–C(9)	1.404(3)	C(16)–H(16)	0.930(2)
C(2)–C(21)	1.518(3)	C(8)–C(13)	1.392(3)	C(16)–C(17)	1.397(3)
C(2)–C(3)	1.515(3)	C(9)–H(9)	0.929(2)	C(17)–H(17)	0.930(2)
C(21)–H(21A)	0.960(2)	C(9)–C(10)	1.352(3)	C(17)–C(18)	1.358(3)
C(21)–H(21A)	0.961(2)	C(10)–H(10)	0.929(2)	C(18)–H(18)	0.929(3)
C(21)–H(21C)	0.960(2)	C(10)–C(11)	1.396(3)	C(18)–C(19)	1.342(3)
C(3)–O(3)	1.217(3)	C(11)–H(11)	0.929(2)	C(19)–H(19)	0.929(2)
C(3)–N(4)	1.381(3)	C(11)–N(12)	1.335(3)	C(19)–C(20)	1.385(4)
N(4)–C(5)	1.397(3)	N(12)–C(13)	1.322(2)	C(20)–H(20)	0.931(2)
N(4)–C(14)	1.472(3)	C(14)–H(14A)	0.970(2)		
C(5)–O(5)	1.218(2)	C(14)–H(14B)	0.970(2)		

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре соединения 9а

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)–N(1)–C(6)	125.7(2)	N(1)–C(6)–N(7)	114.8(2)
C(2)–N(1)–C(13)	128.7(2)	C(5)–C(6)–N(7)	125.0(2)
C(6)–N(1)–C(13)	105.3(1)	C(6)–N(7)–C(8)	103.3(2)
N(1)–C(2)–H(2)	108.4(2)	N(7)–C(8)–C(9)	131.5(2)
N(1)–C(2)–C(21)	111.8(2)	N(7)–C(8)–C(13)	111.2(2)
N(1)–C(2)–C(3)	111.4(2)	C(9)–C(8)–C(13)	117.3(2)
H(2)–C(2)–C(21)	108.3(2)	C(8)–C(9)–H(9)	122.1(2)
H(2)–C(2)–C(3)	108.3(2)	C(8)–C(9)–C(10)	115.9(2)
C(21)–C(2)–C(3)	108.5(2)	H(9)–C(9)–C(10)	122.0(2)
C(2)–C(21)–H(21A)	109.5(2)	C(9)–C(10)–H(10)	119.2(2)
C(2)–C(21)–H(21B)	109.5(2)	C(9)–C(10)–C(11)	121.6(2)
C(2)–C(21)–H(21C)	109.6(2)	H(10)–C(10)–C(11)	119.2(2)
H(21A)–C(21)–H(21B)	109.5(2)	C(10)–C(11)–H(11)	117.7(2)
H(21A)–C(21)–H(21C)	109.4(2)	C(10)–C(11)–N(12)	124.4(2)
H(21B)–C(21)–H(21C)	109.3(2)	H(11)–C(11)–N(12)	117.9(2)
C(2)–C(3)–O(3)	118.6(2)	C(11)–N(12)–C(13)	112.6(2)
C(2)–C(3)–N(4)	120.7(2)	N(1)–C(13)–C(8)	105.4(2)
O(3)–C(3)–N(4)	120.6(2)	N(1)–C(13)–N(12)	126.4(2)
C(3)–N(4)–C(5)	123.8(2)	C(8)–C(13)–N(12)	128.1(2)
C(3)–N(4)–C(14)	119.4(2)	N(4)–C(14)–H(14A)	109.1(2)
C(5)–N(4)–C(14)	116.8(2)	N(4)–C(14)–H(14B)	109.1(2)
N(4)–C(5)–O(5)	121.5(2)	N(4)–C(14)–C(15)	112.6(2)
N(4)–C(5)–C(6)	116.4(2)	H(14A)–C(14)–H(14B)	107.8(2)
O(5)–C(5)–C(6)	122.0(2)	H(14A)–C(14)–C(15)	109.1(2)
N(1)–C(6)–C(5)	120.2(2)		

4-Бензил-2-(2,4-диметоксибензил)-2*H*,4*H*-пиразино[1,2-*a*]бензимидазол-1,3-дион (15d). Выход 68%. Белые кристаллы. Т. пл. 213–215 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.54–3.67 (2H, м, СНСН₂); 3.77 (3H, с, 2'-ОСН₃); 3.79 (3H, с, 4'-ОСН₃); 4.92–5.04 (2H, м, СН₂Ar); 5.61–5.65 (1H, м, СНСН₂); 6.33–6.43 (4H, м, H Ar); 6.89–6.93 (1H, м, H Ar); 6.99–7.05 (2H, м, H Ar); 7.13–7.21 (1H, м, H Ar); 7.46–7.56 (3H, м, H Ar); 8.01–8.06 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.9 (СНСН₂); 39.6 (СН₂Ar); 55.4 (2'-ОСН₃); 55.5 (4'-ОСН₃); 59.5 (СНСН₂); 98.4 (C-3'); 104.0 (C-5'); 111.0 (C-6); 123.0 (C-9); 124.8 (C-1'); 126.4 (C-7); 128.2 (C-8); 128.7 (C-4"); 128.8 (C-3",5"); 128.9 (C-2",6"); 130.1 (C-5a); 132.4 (C-6'); 132.9 (C-1"); 138.6 (C-9a); 140.3 (C-1); 143.7 (C-10a); 158.3 (C-4'); 160.4 (C-2'); 168.0 (C-3). Найдено, %: С 70.71; Н 5.20; N 9.43. С₂₆H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: С 70.74; Н 5.25; N 9.52.

Дигидробромид 9-метил-6,7,8,9-тетрагидропиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиразина (11a). Суспендируют 0.10 г (0.3 ммоль) соединения **15a** в 10 мл ТГФ при охлаждении баней со льдом, в токе аргона прибавляют по каплям 5 мл комплекса ВН₃·ТГФ (1 моль/л в ТГФ). Убирают охлаждающую баню и перемешивают 10 ч при комнатной температуре. К полученному раствору приливают 5 мл MeOH и упаривают. К остатку прибавляют 10 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают 10 ч. Полученный фиолетовый раствор упаривают, к остатку приливают 20 мл 20% водного раствора НВг и промывают EtOAc (2 × 20 мл). Водный слой отделяют, упаривают досуха, остаток промывают ацетонитрилом, осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат над Na₂SO₄. Получают 0.06 г (57%) соединения **11a** в виде порошка кремового цвета. Т. пл. 235 °С (возг.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.77 (3H, д, *J* = 6.6, СН₃); 3.81–3.83 (1H, м) и 3.96–3.98 (1H, м, СНСН₂); 4.96–4.99 (2H, м, СН₂NH); 5.18–5.20 (1H, м, СНСН₃); 7.59 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 4.9, H-3); 8.24 (1H, д, *J* = 8.2, H-4); 8.52 (1H, д, *J* = 4.8, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.9 (СН₃); 41.9 (СН₂NH); 45.9 (СНСН₂); 47.2 (СНСН₂); 119.8 (C-3); 127.0 (C-4); 133.2 (C-4a); 144.5 (C-2); 146.2 (C-10a); 146.7 (C-5a). Найдено, %: С 34.11; Н 4.12; N 15.90. С₁₀H₁₄N₄Br₂. Вычислено, %: С 34.31; Н 4.03; N 16.01.

Этиловый эфир 3-(*S*)-2-[(2,4-диметоксибензиламино)-1-метил-2-оксоэтил]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (18). Раствор 0.50 г (1.6 ммоль) соединения **6a** в 10 мл муравьиной кислоты перемешивают 3 сут при комнатной температуре. Полученный раствор упаривают, растворяют в 10 мл СН₂Cl₂, прибавляют 1.03 г (8.0 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.34 г (1.7 ммоль) гидрохлорида 2,4-диметоксибензиламина и 0.99 г (1.9 ммоль) РубОР. Полученную суспензию перемешивают 12 ч, приливают 20 мл воды, органический слой отделяют и сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–EtOAc, 1:1. Сначала элюируется соединение **15a** (0.29 г, 50%), затем соединение **18** (0.04 г, 6%). Белые кристаллы. Т. пл. 61–63 °С. [α]_D²⁰ +17.3° (*c* 1.00, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 7.4, СН₂СН₃); 1.90 (3H, д, *J* = 7.3, СНСН₃); 3.57 (3H, с, 2'-ОСН₃); 3.77 (3H, с, 4'-ОСН₃); 4.22–4.29 (1H, м, СН₂Ph); 4.35–4.44 (3H, м, СН₂СН₃, СН₂Ph); 6.15 (1H, д, д, *J* = 14.5, *J* = 7.5, СНСН₃); 6.31–6.42 (3H, м, H Ar); 7.33 (1H, д, д, *J* = 8.3, *J* = 4.8, H-6); 8.18 (1H, д, д, *J* = 8.3, *J* = 1.3, H-7); 8.47 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.3, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7 (СН₂СН₃); 16.2 (СНСН₃); 39.2 (СН₂Ar); 54.5 (2'-ОСН₃); 54.6 (4'-ОСН₃); 55.0 (СНСН₃); 62.4 (СН₂СН₃); 98.1 (C-3'); 103.5 (C-5'); 118.0 (C-1'); 119.7 (C-6); 129.5 (C-7); 130.0 (C-6'); 133.5 (C-7a); 141.4 (C-5); 146.7 (C-3a); 147.0 (COOEt); 158.0 (C-4'); 159.0 (C-2); 160.0 (C-2'); 168.2 (CONH). Найдено, %: С 61.08; Н 5.79; N 13.53. С₂₁H₂₄N₄O₅. Вычислено, %: С 61.16; Н 5.87; N 13.58.

Рентгеноструктурное исследование соединения 9a. Моноклинные кристаллы 7-бензил-9-метил-7*H*,9*H*-пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиразин-6,8-диона (**9a**) получены кристаллизацией из EtOAc. *a* 30.4142(15), *b* 4.9443(3), *c* 19.8461(12) Å, α 90.00, β 102.848(10), γ 90.00°, *V* 2909.68 Å³, *M* 306.33, *Z* 8, пространственная группа *C* 2/*c*. *R*-фактор 3.27%. Данные PCA приведены в табл. 1, 2 и депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 853690).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. K. Dubey, R. V. Kumar, A. Naidu, S. M. Kulkarni, *Asian J. Chem.*, **14**, 1129 (2002).
2. А. В. Куркин, К. В. Бухряков, М. А. Юровская, *XTC*, 237 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 190 (2009).]
3. O. Cherkaoui, E. M. Essassi, R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **128**, 255 (1991).
4. H. Matrick, A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **26**, 1511 (1961).
5. H. C. Hansen, F. Watjen, US Pat. Appl. 4968682.
6. T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991, 2nd ed.
7. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part B. Reactions and Synthesis*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000, 4th ed., p. 177.
8. R. W. Roeske, *Chem. Ind. (London)*, 1121 (1959).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 7.12.2011