

Посвящается 80-летию  
профессора Л. И. Беленького

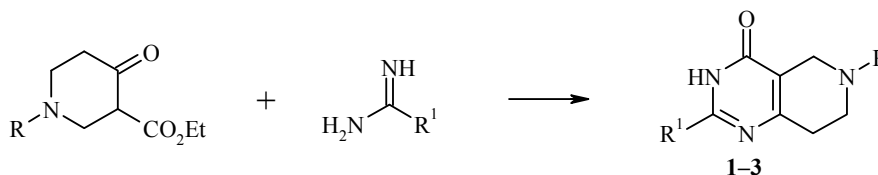
Л. Г. Воскресенский\*, М. В. Овчаров, Т. Н. Борисова, Л. Н. Куликова  
А. В. Листратова, Р. С. Борисов, А. В. Варламов

## 2-АЛКИЛ-4-ОКСОГЕКСАГИДРОПИРИМИДО[4,5-*d*]- И -[5,4-*d*]АЗОЦИНЫ

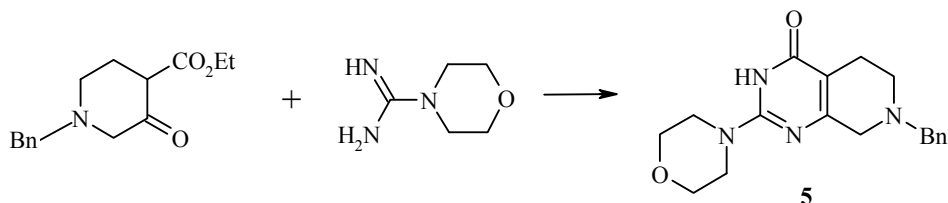
Установлено, что 2-*R*-4-оксотетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидины под действием активированных алкинов в метаноле образуют смеси 2-*R*-4-оксогексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцинов и продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца 2-*R*-6-виниламиноэтил-5-метоксиметил-4-оксопиримидинов. Тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин, изомерный по сочленению пиримидинового и тетрагидропиридинового колец, при действии метилпропиолата образует только продукт расщепления – соответствующий пиримидо[5,4-*d*]азоцин.

**Ключевые слова:** активированный алкин, пиримидазоцин, тандемное расширение, тандемное расщепление.

Впервые синтез 2-метил(фенил)-4-оксотетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцинов был описан нами в работе [1]. Для этого использовали реакцию расширения тетрагидропиридинового кольца в тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидинах под действием активированных алкинов в метаноле. Были изучены пиридопиримидины с метильным и фенильным радикалами в положении 2 пиримидинового цикла, бензильным или метильным радикалами при атоме азота тетрагидропиридинового фрагмента. Для определения синтетических границ указанных выше превращений необходимо было установить влияние стерического объёма заместителя при атоме азота гидрированного пиридинового фрагмента, электронные эффекты заместителей в положении 2 пиримидинового фрагмента и порядок сочленения оксопиримидинового и тетрагидропиридинового колец. С этой целью мы в настоящей работе изучили тандемные превращения 6-изопропил-2-метил- (**1**) и 6-изопропил-2-фенилтетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидинов **2**, 6-бензил-2-метилтиотетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидина **3**, 6-бензил-2-морфолинотетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидина **4** и изомерно по сочленению циклов 7-бензил-2-морфолинотетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина **5**.

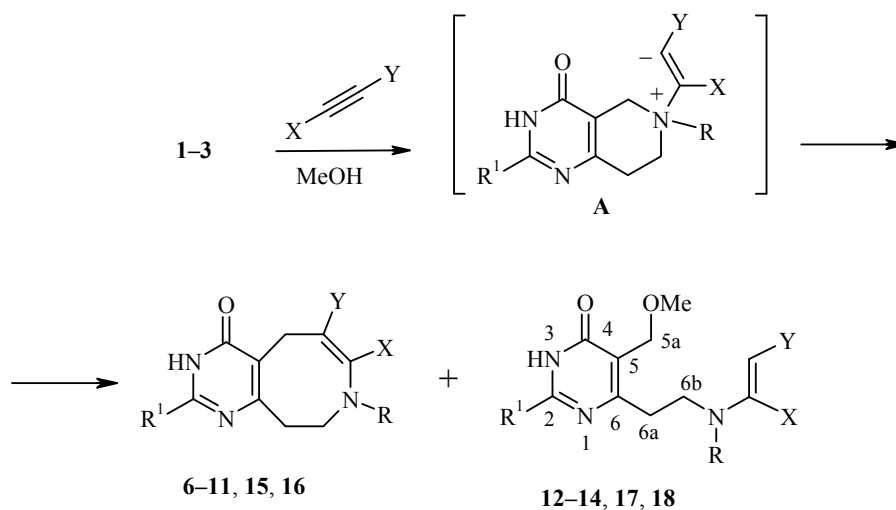


**1** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = Me; **2** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = Ph; **3** R = Bn, R<sup>1</sup> = SMe



Пиридопиримидины **1–3**, **5** получены по описанной методике [2] из 3-этоксикарбонилпиперидин-4-онов, 4-этоксикарбонилпиперидин-3-она и соответствующих амидинов. Пиридопиримидин **4** синтезировали из 2-метилтиозамещённого **3** действием морфолина.

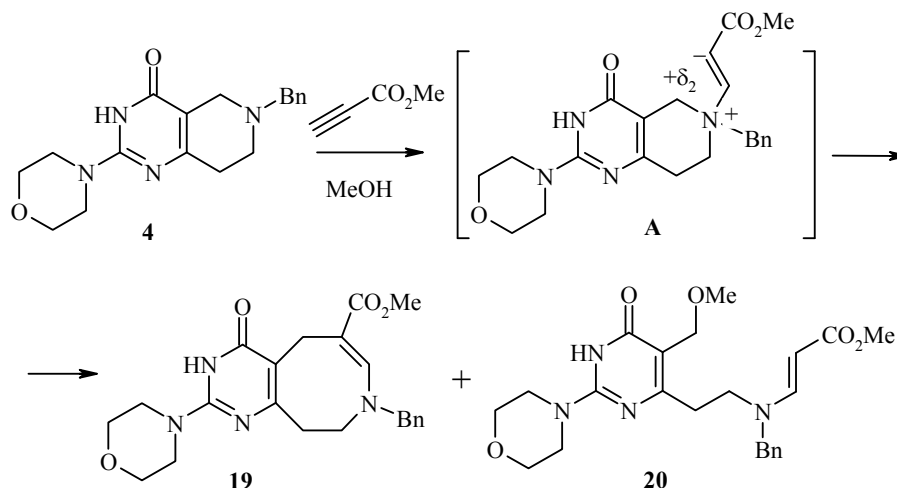
При реакции тетрагидропиридопиримидинов **1**, **2** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом в метаноле выделены только продукты расширения тетрагидропиперидинового кольца – гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцины **6–9**, выход которых в случае использования соединения **2** (65–73%) примерно в два раза выше, чем из соединения **1**. Реакция соединений **1** и **2** с АДКЭ сопровождается образованием, кроме соответствующих азоцинов **10** и **11**, продуктов расщепления тетрагидропиперидинового кольца – метоксиметилзамещённых пиримидинов **12** и **13**. Выход азоцина **11** не превышал 3%. Из реакции 2-метилтиозамещённого **3** с АДКЭ выделен только 5-метоксиметилзамещённый пиримидин **14**. При взаимодействии соединения **3** с метилпропиолатом и ацетилацетиленом образуются смеси метоксиметилзамещённых пиримидинов **17**, **18** и азоцинов **15**, **16**, в которой последние преобладают и их выходы достигают 65%.



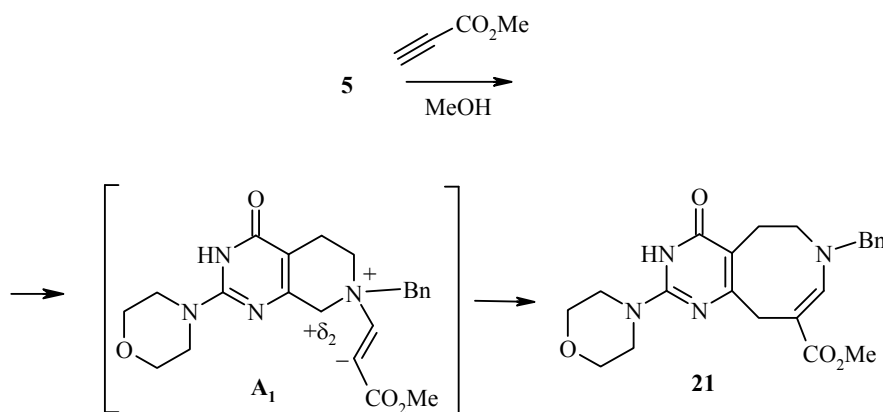
**6, 7** R = Pr-*i*, R<sup>1</sup> = Me, X = H, **6** Y = CO<sub>2</sub>Me, **7** Y = COMe; **8, 9** R = Pr-*i*, R<sup>1</sup> = Ph, X = H, **8** Y = CO<sub>2</sub>Me, **9** Y = COMe; **10–13** R = Pr-*i*, X = Y = CO<sub>2</sub>Me, **10, 12** R<sup>1</sup> = Ph; **11, 13** R<sup>1</sup> = Me; **14–18** R = Bn, R<sup>1</sup> = SMe, **14** X = Y = CO<sub>2</sub>Me, **15, 17** X = H, Y = CO<sub>2</sub>Me; **16, 18** X = H, Y = COMe

Реакция тандемных превращений тетрагидропиридопиримидинов протекает через образование аммонийного цвиттер-иона **A** [3].

Изомерные тетрагидропиридо[4,3-*d*]- и -[3,4-*d*]пиримидины **4** и **5** реагируют с метилпропиолатом в метаноле одинаково легко. Из пиридопиримидина **4** образуется смесь пиримидо[4,5-*d*]азоцина **19** и метоксиметилпиримидина **20** в соотношении ~1 : 2.



Изомерный по сочленению пиримидинового и тетрагидропиридинового колец пиридопиримидин **5** в этих условиях почти количественно превращается в тетрагидропиримидо[5,4-*d*]азоцин **21** (выход 89%).



Мы полагаем, что различие в течении тандемных превращений обусловлено различным значением  $\delta_2^+$  на метиленовой группе в промежуточных цвиттер-ионах **A** и **A<sub>1</sub>** (различная способность пиримидинового фрагмента делокализовать этот заряд). Расчёты зарядов по расширенному

методу Хюккеля в программе *Chem Office 2006, Chem3D Ultra 10.0* показали, что в интермедиате  $A_1 \delta_2^+$  равен 0.027, а в  $A$  – 0.016. Таким образом для тандемных превращений в последнем случае необходимо нулеофильное содействие растворителя, что и наблюдается в эксперименте.

С учётом данных работы [1], можно предположить, что стерический объём заместителя у азота тетрагидропиридинового кольца практически не влияет на направление его тандемных трансформаций. Это направление определяется в основном электронными эффектами заместителей в оксопиримидиновом фрагменте и порядком его сочленения с тетрагидропиридиновым.

В ИК спектрах соединений **6–21** в области 1610–1701  $\text{см}^{-1}$  наблюдаются полосы валентных колебаний карбонила сложноэфирных, амидных и кетогрупп. В масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов различной интенсивности, соответствующие их брутто-формулам. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пиримидоазоцинов **7–10, 15, 16, 19, 21**, полученных при действии на пиридопиримидины терминальных алкинов, характеризуются наличием синглетного сигнала при 7.41–7.78 м. д., обусловленного протоном Н-7 или Н-8 (для **21**) енаминного фрагмента азоциноого кольца. В спектрах пиримидинов **12–14** синглетные сигналы в области 4.36–4.95 м. д. обусловлены терминальным протоном винильной группы. В спектрах соединений **17, 18, 20** терминальная винильная группа обуславливает наличие двух сигналов дублета при 7.56–7.68 ( $J = 13.0\text{--}13.1$  Гц) и уширенного синглета в области 4.36–5.30 м. д. Значение  $^3J$  свидетельствует о *транс*-конфигурации винильной группы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборах Bruker WP-400 (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **1–4**) и  $\text{DMCO-d}_6$  (соединения **6–8, 19–21**) и JEOL JNM-ECA 600 (600 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **9–18**) (Центр коллективного пользования РУДН) внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (электрораспыление, ХИ при атмосферном давлении), ELSD Sedex 75, масс-спектры высокого разрешения соединений **15, 17** получали на приборе JEOL JMS-T100LP-DART 100 (ионизация DART) (Центр коллективного пользования РУДН). Хроматографирование в тонком слое проводили на пластинах Silufol UV-254 или Sorbfile. Для препаративной хроматографии использовали силикагель Acros 60 Å (зернистость 0.04–0.06 мм).

**5,6,7,8-Тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-оны 1–3** (общая методика). К раствору 0.05 моль гидрохлорида 3-этоксикарбонилпиперидин-4-она в 100 мл воды прибавляют 0.05 моль ацетамидина (бензамидина, иодистого S-метилизотиоурония) и 0.1 моль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Нагревают 12 ч при 60 °С (контроль ТСХ, Silufol, этилацетат–этанол, 5 : 1). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилацетата.

**6-Изопропил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3H)-он (1)**. Выход 35%, т. пл. 163–165 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1658 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15 (6H, д,  $J = 6.5$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.44 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.73–2.82 (4H, м, Н-7,8); 2.96 (1H, септ,  $J = 6.5$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.51 (2H, с, Н-5); 12.88 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.66; Н 8.36; N 20.13.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  208.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 63.74; Н 8.27; N 20.27. М 207.

**6-Изопропил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (2).** Выход 58%, т. пл. 199–201 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1641 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, д, *J* = 6.5,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.79–2.92 (4H, м, H-7,8); 2.99 (1H, септ, *J* = 6.5,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.62 (2H, с, H-5); 7.45–7.58 (3H, м, H Ph); 8.12 (2H, д, *J* = 6.9, H). Найдено, %: C 71.43; H 7.31; N 15.58.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  270.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.35; H 7.11; N 15.60. М 269.

**6-Бензил-2-метилтио-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (3).** Выход 59%, т. пл. 210–213 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1642 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.53 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{S}$ ); 2.65–2.75 (4H, м, H-7,8); 3.47 (2H, с, H-5); 3.70 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.25–7.45 (5H, м, H Ph). Найдено, %: C 62.80; H 5.84; N 14.80.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  288.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 62.69; H 5.96; N 14.62. М 287.

**6-Бензил-2-(морфолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (4).** Раствор 0.2 г (0.69 ммоль) соединения **3** и 1 мл морфолина в 5 мл диоксана кипятят 32 ч (контроль ТСХ, Sorbfile, этилацетат). Охлаждают, прибавляют 20 мл гептана. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 0.18 г (79%) соединения **4**, бесцветные кристаллы, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1645 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (2H, т, *J* = 5.7, H-8); 2.71 (2H, т, *J* = 5.7, H-7); 3.28 (2H, уш. с, H-5); 3.59–3.62 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ); 3.64–3.69 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ); 3.70 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.25–7.37 (5H, м, H Ph). Найдено, %: C 66.35; H 6.90; N 17.38.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 66.24; H 6.79; N 17.13. М 326.

**7-Бензил-2-(морфолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3Н)-он (5).** Образец, полученный по приведенной схеме, предоставлен фирмой "АСИНЕКС Медхим" [4].

**5,8,9,10-Тетрагидропиримидин[4,5-*d*]азоцин-4(3Н)-оны 6–11, 15, 16 и 5-метоксиметилпиримидин-4(3Н)-оны 12–14, 17, 18** (общая методика). К раствору 0.2 г пиридопиримидина **1–3** в 20 мл метанола прибавляют при 20 °С 1.0–1.16 ммоль АДКЭ, метилпропиолата или ацетилацетилена. По окончании реакции (контроль ТСХ, Silufol, хлороформ–метанол, 9:1) растворитель отгоняют в вакууме до 2 мл. Кристаллы азоцина отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилацетата. Если кристаллы не выпадают, реакцию массу упаривают досуха и хроматографируют на силикагеле, в системе гексан–этилацетат, 20 : 1–3 : 1.

**Метил-8-изопропил-2-метил-4-оксо-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (6).** Выход 37%, бесцветные кристаллы, т. пл. 220–222 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1646, 1648 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (6H, д, *J* = 6.8,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.38 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.19 (2H, т, *J* = 6.8, H-10); 3.38 (1H, септ, *J* = 6.8,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.66 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.71 (2H, т, *J* = 6.8, H-9); 3.89 (2H, с, H-5); 7.49 (1H, с, H-7). Найдено, %: C 61.71; H 7.38; N 14.62.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 61.84; H 7.27; N 14.42. М 291.

**6-Ацетил-8-изопропил-2-метил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-4(3Н)-он (7).** Выход 30%, бесцветные кристаллы, т. пл. 208–210 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1610, 1655 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (6H, д, *J* = 6.7,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.34 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.18 (2H, т, *J* = 6.5, H-10); 3.40 (1H, септ, *J* = 6.7,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.71 (2H, т, *J* = 6.5, H-9); 3.86 (2H, с, H-5); 7.41 (1H, с, H-7). Найдено, %: C 65.31; H 7.44; N 15.46.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 65.43; H 7.69; N 15.26. М 275.

**Метил-8-изопропил-4-оксо-2-фенил-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (8).** Выход 55%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 253–255 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1642, 1697 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.31 (6H, д, *J* = 6.7,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.48 (2H, т, *J* = 6.6, H-10); 3.54 (1H, септ, *J* = 6.7,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.90 (2H, т, *J* = 6.6, H-9); 4.15 (2H, с, H-5); 7.65–7.75 (3H, м, H Ph); 7.78 (1H, с, H-7); 8.44 (2H, д, *J* = 7.8, H Ph). Найдено, %: C 68.09; H 6.66; N 11.63.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  354.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 67.97; H 6.56; N 11.89. М 353.

**6-Ацетил-8-изопропил-2-фенил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-4(3Н)-он (9).** Выход 24%, бесцветные кристаллы, т. пл. 255–257 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632, 1697 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, д,  $J = 6.7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 3.37 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-10); 3.46 (1H, септ,  $J = 6.7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.80 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-9); 4.01 (2H, с, H-5); 7.45 (1H, с, H-7); 7.55 (2H, т,  $J = 7.7$ , H Ph); 7.65 (1H, м, H Ph); 8.25 (2H, д,  $J = 7.7$ , H Ph). Найдено, %: C 71.31; H 6.77; N 12.61.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 71.19; H 6.77; N 12.45. М 337.

**Диметил-8-изопропил-4-оксо-2-фенил-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6,7-дикарбоксилат (10).** Выход 15%, жёлтые кристаллы, т. пл. 248–250 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1648, 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.24 (2H, м, H-10); 3.38 (1H, уш. с,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.85 (2H, м, H-9); 3.95 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.45 (2H, с, H-5); 7.64–7.66 (2H, м, H Ph); 7.76 (1H, м, H Ph); 8.42 (2H, м, H Ph). Найдено, %: C 64.37; H 6.05; N 10.45.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  412.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 64.22; H 6.12; N 10.21. М 411.

**Диметил-8-изопропил-2-метил-4-оксо-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6,7-дикарбоксилат (11).** Выход 3%, жёлтые кристаллы, т. пл. 217–220 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1643, 1692 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.37 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.23 (2H, т,  $J = 6.5$ , H-10); 3.38 (1H, уш. с,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.72 (2H, т,  $J = 6.5$ , H-9); 3.87 (2H, с, H-5); 3.90 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ). Найдено, %: C 58.29; H 6.79; N 12.23.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  350.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 58.44; H 6.64; N 12.03. М 349.

**Диметил-(2*E*)-2-(изопропил{2-[5-(метоксиметил)-6-оксо-2-фенил-1,6-дигидропиримидин-4-ил]этил}амино)бут-2-ендиоат (12).** Выход 54%, жёлтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1646, 1696 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.05 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-6a); 3.40 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.45 (1H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.50 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-6b); 3.62 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.95 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.50 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ); 5.15 (1H, с,  $\text{C}=\text{HCCO}_2\text{CH}_3$ ); 7.50–7.61 (3H, м, H Ph); 8.31 (2H, д,  $J = 6.9$ , H Ph). Найдено, %: C 62.46; H 6.33; N 9.31.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  444.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 62.29; H 6.59; N 9.47. М 443.

**Диметил-(2*E*)-2-(изопропил{2-[5-(метоксиметил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]этил}амино)бут-2-ендиоат (13).** Выход 54%, жёлтые кристаллы, т. пл. 146–148 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1650, 1701 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, д,  $J = 6.8$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.44 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.88 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-6a); 3.38 (2H, т,  $J = 6.7$ , H-6b); 3.40 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.46 (1H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 3.59 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.37 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ); 4.90 (1H, с,  $\text{C}=\text{HCO}_2\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 56.81; H 7.25; N 11.25.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 56.68; H 7.13; N 11.02. М 381.

**Диметил-(2*E*)-2-(бензил{2-[5-(метоксиметил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]этил}амино)бут-2-ендиоат (14).** Выход 91%, бесцветные кристаллы, т. пл. 170–171 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1651, 1695 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 2.71 (2H, м, H-6a); 3.09 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.18 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); (2H, т,  $J = 7.4$ , H-6b); 3.80 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 4.16 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.36 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ); 4.86 (1H, уш. с,  $\text{C}=\text{HCO}_2\text{CH}_3$ ); 7.26 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ph); 7.30 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ph); 7.37 (2H, т,  $J = 7.3$ , H Ph). Найдено, %: C 57.41; H 5.73; N 9.19.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 57.25; H 5.90; N 9.10. М 461.

**Метил-8-бензил-2-(метилтио)-4-оксо-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (15).** Выход 65%, жёлтые кристаллы, т. пл. 224–226 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1677 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.35 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 3.34 (2H, м, H-10); 3.55 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.75 (2H, м, H-9); 4.25 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.41 (2H, с, H-5); 7.12–7.13 (2H, м, H Ph); 7.28–7.29 (3H, м, H Ph); 7.35 (1H, с, H-7). Найдено, %: C 61.68; H 5.82; N 11.39.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.1383.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.44; H 5.70; N 11.31.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.1376.

**6-Ацетил-8-бензил-2-(метилтио)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*d*]азоцин-4(3Н)-он (16).** Выход 58%, жёлтые кристаллы, т. пл. 248–250 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1613, 1656 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.34 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.94 (2H, т,  $J = 6.3$ , 10-CH<sub>2</sub>); 3.73–3.76 (4H, м, 5,9-CH<sub>2</sub>); 4.46 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 7.15–7.17 (2H, м, Н Ph); 7.25–7.32 (3H, м, Н Ph); 7.60 (1H, с, Н-7); 12.31 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 64.11; Н 6.09; N 11.61.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64.20; Н 5.95; N 11.82. М 355.

**Метил-(2*E*)-3-(бензил{2-[5-(метоксиметил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]этил}амино)акрилат (17).** Выход 15%, жёлтые кристаллы, т. пл. 169–171 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1651, 1670 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.75 (2H, т,  $J = 7.4$ , Н-6а); 3.27 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.40–3.49 (2H, м, Н-6б); 3.60 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.22 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.26 (2H, с, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 4.77 (1H, м, CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.10–7.25 (2H, м, Н Ph); 7.26–7.30 (3H, м, Н Ph); 7.56 (1H, д,  $J = 13.0$ , CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 59.75; Н 6.30; N 10.28.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1646. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.53; Н 6.25; N 10.41. М 404.1648.

**6-(2-{Бензил[(1*E*)-3-оксобут-1-ен-1-ил]амино}этил)-5-(метоксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4(3Н)-он (18).** Выход 13%, жёлтые кристаллы, т. пл. 172–174 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1611, 1650 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.54 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.79–2.85 (2H, м, Н-6а); 3.34 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.44–3.62 (2H, м, Н-6б); 4.31 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.37 (2H, с, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 5.24–5.41 (1H, уш. с, CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.19 (2H, д,  $J = 7.3$ , Н Ph); 7.28–7.36 (3H, м, Н Ph); 7.68 (1H, д,  $J = 13.0$ , CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 61.84; Н 6.43; N 10.64.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  388. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 61.99; Н 6.50; N 10.84. М 387.

**Метил-8-бензил-2-морфолин-4-ил-4-оксо-3,4,5,8,9,10-гексагидропиримидо-[4,5-*d*]азоцин-6-карбоксилат (19) и метил-(2*E*)-3-(бензил{2-[5-(метоксиметил)-2-морфолин-4-ил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]этил}амино)акрилат (20).** Кипятят 2 ч суспензию 0.15 г (0.46 ммоль) пиридопиримидина **4** и 0.048 мл (0.55 ммоль) метилпропиолата в 10 мл метанола (контоль за ТСХ, Silufol, метанол–хлороформ, 9:1). Выпавшие кристаллы 0.065 г азоцина **19** отфильтровывают, выход 35%, т. пл. 290–295 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1645, 1687 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.23–3.32 (2H, м, Н-10); 3.42–3.48 (4H, м, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.59–3.69 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.68–3.75 (4H, м, Н-5,9); 4.39 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 7.12–7.18 (2H, м, Н Ph); 7.24–7.32 (3H, м, Н Ph); 7.50 (1H, с, Н-7). Найдено, %: С 64.48; Н 6.22; N 13.25.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  411. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.37; Н 6.38; N 13.65. М 410.

Фильтрат упаривают досуха, кристаллы промывают эфиром. Получают 0.12 г (60%) пиримидина **20**, т. пл. 208–210 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1640, 1683 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.74 (2H, т,  $J = 7.3$ , Н-6а); 3.29 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.47 (2H, м, Н-6б); 3.66 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.70 (4H, м, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 3.76 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 4.21 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 4.34 (2H, с, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 4.81 (1H, уш. с, CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.17–7.21 (2H, м, Н Ph); 7.27–7.35 (3H, м, Н Ph); 7.50 (1H, с, Н-7); 7.62 (1H, д,  $J = 13.1$ , CH=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 62.29; Н 6.71; N 12.72.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.43; Н 6.83; N 12.66. М 442.

**Метил-7-бензил-2-морфолин-4-ил-4-оксо-3,4,5,6,7,10-гексагидропиримидо-[5,4-*d*]азоцин-9-карбоксилат (21)** получают аналогично азоцину **19**, при кипячении 0.2 г (0.61 ммоль) пиридопиримидина **5** и 0.065 мл (0.74 ммоль) метилпропиолата в 10 мл метанола. Выход 0.22 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 292–294 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1642, 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.87 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>); 3.40–3.60 (8H, м, 4CH<sub>2</sub> морфолина); 3.62 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.65–3.80 (4H, м, Н-5,6); 4.39 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 7.09–7.22 (2H, м, Н Ph); 7.27–7.42 (3H, м, Н Ph); 7.50 (1H, уш. с, Н-8). Найдено, %: С 64.20; Н 6.19; N 13.53.  $[\text{M}+\text{H}]^+$  411. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.37; Н 6.38; N 13.65. М 410.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
2. A. H. Cook, K. Y. Reed, *J. Heterocycl. Chem.*, 399 (1945).
3. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, A. V. Listratova, L. N. Kulikova, A. A. Titov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4585 (2006).
4. А. Ю. Кузнецов, Ю. А. Холопов, С. В. Чапышев, Н. Л. Нам, *Изв. ТСХА*, № 2, 119 (2006).

*Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия  
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru*

*Поступило 24.01.2011*