

В. В. Дабаева, С. Г. Пилюсян, М. Р. Багдасарян,  
В. Н. Мадакян, А. С. Норавян

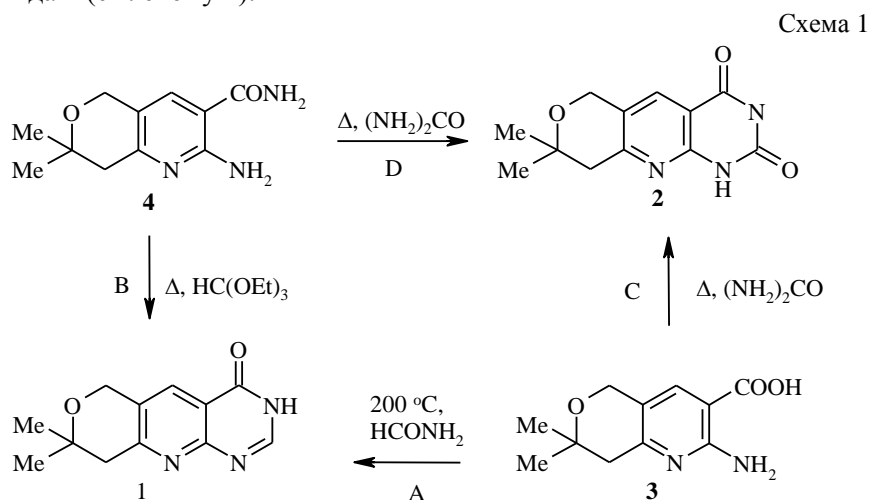
ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ  
ПИРИДОПИРИМИДИНОВ

3\*. СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННОГО ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНА,  
А ТАКЖЕ 4-ОКСО- И 2,4-ДИЕНОПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Разработаны удобные методы синтеза конденсированного имидазо[4,5-*b*]пиридина, а также 4-оксо- и 2,4-диоксопиридо[2,3-*d*]пиримидинов. Установлены оптимальные условия проведения перегруппировки Курциуса 2-амино-3-азидокарбонилпроизводного пирано[4,3-*b*]пиридина.

**Ключевые слова:** пираноимдазопиридин, пиранопиридин, пиридопиридин.

В настоящей статье рассмотрены варианты синтеза 4-оксо- и 2,4-диоксопиримидинов **1** и **2** исходя из описанных ранее [2] аминокислоты **3** и ее амида **4** (см. схему 1).



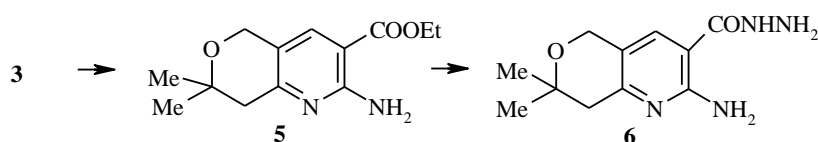
Соединение **1** получено взаимодействием аминокислоты **3** с избытком формамида при 200 °С (метод А) или кипячением аминоамида **4** с ортоэфиром муравьиной кислоты в присутствии уксусного ангидрида (метод В). Соединение **2** получено сплавлением с мочевиной аминокислоты **3** (метод С) или аминоамида **4** (D).

\* Сообщение 2 см. [1].

В указанных реакциях циклизации, вероятно, большую положительную роль играет значительная нуклеофильность атома азота аминогруппы, несмотря на присутствие электроноакцепторного пиридинового кольца.

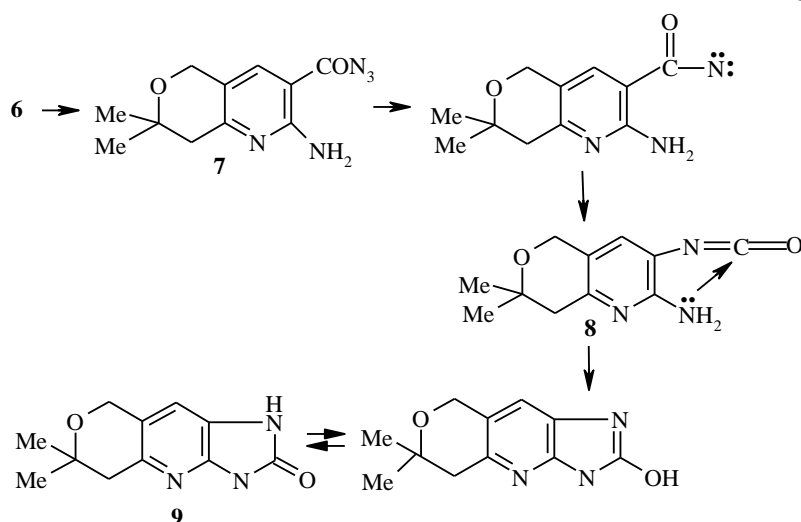
Этерификацией аминокислоты **3** синтезирован ее этиловый эфир **5**, превращенный действием гидразингидрата в гидразид **6** (схема 2).

Схема 2



При обработке соединения **6** водным раствором нитрита натрия в присутствии 10% уксусной кислоты получен азид **7**, который в результате нагревания в *m*-ксилоле перегруппировывается по Курциусу в соответствующий изоцианат **8**, вступающий во внутримолекулярную циклизацию с образованием новой гетероциклической системы – 6,6-дизамещенного 2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-8Н-пирано[3,4-*e*]имидазо[4,5-*b*]пиридина (**9**) (схема 3).

Схема 3



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  имидазопиридина **9**, снятом в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , присутствуют умеренные сигналы протонов амидных групп  $\text{NH}$  при 11.13 и 10.67 м. д., что однозначно доказывает существование соединения **9** в лактамной таутомерной форме. Характеристики синтезированных соединений **1**, **2**, **5–7** и **9** приведены в таблице.

### Характеристики синтезированных соединений 1, 5–7 и 9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	$R_f$ (система растворителей)	Выход, % (метод)
		С	Н	N			
<b>1</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	61.8	5.6	18.5(A)	344–345	0.69 (a)	37.9 (A) 47.6 (C)
		62.4	5.9	18.1(B)			
		62.3	5.7	18.2			
<b>2</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	58.8	5.6	17.4 (C)	290–291	0.74 (b)	36.4 (C) 42.8 (D)
		58.5	5.4	17.2 (D)			
		58.3	5.3	17.0			
<b>5</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	62.2	7.5	12.0	132–133	0.52 (c)	60.5
		62.4	7.2	11.2			
<b>6</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	55.7	7.0	23.9	150–151	0.52 (d)	97.3
		55.9	6.8	23.7			
<b>7</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	53.5	5.0	28.5	330–331	0.71 (e)	76.8
		53.4	5.3	28.3			
<b>9</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	60.5	5.9	19.4	315–316	0.63 (e)	91.2
		60.3	6.0	19.2			

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе Varian T-60, масс-спектры – на приборе MX-1303 с ионизирующим напряжением 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol-254 в системах растворителей этилацетат–метанол, 4 : 5(a); этилацетат–метанол, 5 : 4(b); этилацетат–хлороформ–этанол, 1:2:0.5 (c); пиридин–бутанол, 1 : 5(d); пиридин–бутанол, 1 : 3 (e); проявитель – пары иода.

**8,8-Диметил-4-оксо-3,4,8,9-тетрагидро-6Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-d]пиримидин (1).** А. Смесь 2.2 г (0.01 моль) кислоты **3** и 3.6 г (0.08 моль) формамида выдерживают 2 ч при 200 °С, затем охлаждают и добавляют 20 мл эфира. Выпавшие кристаллы продукта **1** отфильтровывают, промывают водой, этанолом и высушивают. Выход 0.9 г. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD), δ, м. д., J (Гц): 9.05 (1H, с, 2-H); 8.80 (1H, с, 5-H); 5.28 (2H, т, J = 2, 6,6-H<sub>2</sub>); 3.42 (2H, т, J = 2, 9,9-H<sub>2</sub>); 1.57 (6H, s, 8,8-Me<sub>2</sub>). Масс-спектр, m/z: 231 (M<sup>+</sup>), 216, 202, 174, 173, 147, 120. ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 1570, 1620 (аром.), 1700 (C=O, амид.), 3040, 3200 (NH).

В. Смесь 2.2 г (0.01 моль) амида **4**, 14 мл уксусного ангидрида и 14 мл ортомуравьиного эфира кипятят 4 ч. Реакционную массу охлаждают, кристаллы продукта **1** отфильтровывают, промывают водой, эфиром и высушивают. Выход 1.1 г. Смешанная проба образцов, синтезированных по методикам А и В, не дает депрессии температуры плавления.

**8,8-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4,8,9-гексагидро-6Н-пирано[3',4':5,6]пиридо[2,3-d]пиримидин (2).** С. Выдерживают 5 мин 2.2 г (0.01 моль) амида **4** и 2.4 г (0.04 моль) мочевины на бане со сплавом Вуда при 150 °С. Затем температуру бани доводят постепенно до 210 °С, смесь выдерживают при этой температуре 10 мин, после чего охлаждают. Полученную твердую массу растворяют при нагревании в 25 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия и затем нейтрализуют концентрированной соляной кислотой. Выпавшие кристаллы **2** отфильтровывают, промывают водой, этанолом и высушивают. Выход 0.9 г. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д., J (Гц): 10.00 (2H, уш. с. 2NH); 7.90 (1H, с, 5-H); 4.67 (2H, т, J = 2, 6,6-H<sub>2</sub>), 2.73 (2H, т, J = 2, 9,9-H<sub>2</sub>); 1.23 (6H, с, 8,8-Me<sub>2</sub>). ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 1600, 1630 (аром.), 1700, 1720 (C=O, амид.), 3080, 3170 (NH).

Д. Из смеси 2.2 г (0.01 моль) кислоты **3** и 2.4 г (0.04 моль) мочевины описанным выше методом получают 1.8 г соединения **2**. Смешанная проба образцов, синтезированных по методикам С и D, не дает депрессии температуры плавления.

**2-Амино-7,7-диметил-3-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин (5).** Смесь 2.2 г (0.01 моль) кислоты **3** и 2.8 г концентрированной серной кислоты в 6 мл этанола кипятят 6 ч, после чего охлаждают и выливают в воду. Выпавшие кристаллы **5** отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.5 г. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 7.73 (1H, с, 4-H); 6.43 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 4.60 (2H, т,  $J = 2, 5,5\text{-H}_2$ ); 4.25 (2H, к,  $J = 7, \text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 2.62 (2H, т,  $J = 2, 8,8\text{-CH}_2$ ); 1.30 (3H, т,  $J = 7, \text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1.27 (6H, с, 7,7-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1560, 1590, 1620 (аром.), 1680 (C=O), 3130, 3280, 3440 ( $\text{NH}_2$ ).

**2-Амино-3-гидразинокарбонил-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин (6).** Смесь 2.5 г (0.01 моль) эфира **5** и 50 мл концентрированного гидразингидрата выдерживают при 130 °С 1 ч. Затем отгоняют избыток гидразингидрата и остаток растирают в гексане. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход 2.3 г. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{Py-d}_5$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 7.67 (1H, с, 4-H); 7.48 (2H, уш. с, 2- $\text{CH}_2$ ); 4.93 (3H, уш. с,  $\text{NH-NH}_2$ ); 4.57 (2H, т,  $J = 2, 5,5\text{-H}_2$ ); 2.70 (2H, с, 8,8- $\text{H}_2$ ); 1.13 (6H, с, 7,7-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1580, 1610 (аром.), 1650 (C=O), 3130, 3290, 3380 ( $\text{NH-NH}_2$ ).

**2-Амино-3-азидокарбонил-7,7-диметил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин (7).** К раствору 2.4 г (0.01 моль) гидразида **6** в 60 мл 10% уксусной кислоты добавляют при 0 °С раствор 0.7 г (0.01 моль) нитрита натрия в 7 мл воды. Смесь перемешивают 1 ч при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1.9 г. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{Py-d}_5$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 7.70 (1H, с, 4-H); 4.83 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 4.67 (2H, с,  $J = 2, 8,8\text{-H}_2$ ); 2.80 (2H, с, 8,8- $\text{H}_2$ ); 1.23 (6H, с, 7,7-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ). ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1550, 1590, 1620 (аром.), 1660 (C=O), 2130 ( $\text{N}_3$ ), 3120, 3270, 3490 ( $\text{NH}_2$ ).

**6,6-Диметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-8Н-пирано[3,4-*e*]имидазо[4,5-*b*]пиридин (9).** Раствор 2.5 г (0.01 моль) азиды **7** в 20 мл метаксилола выдерживают на водяной бане при 80 °С 1 ч, затем кипятят при 140 °С 10 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход 2.0 г. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 11.13 (1H, уш. с, 3-NH); 10.67 (1H, уш. с, 1-NH); 6.93 (1H, с, 4-H); 4.63 (2H, т,  $J = 2, 8,8\text{-H}_2$ ); 2.67 (2H, т,  $J = 2, 5,5\text{-H}_2$ ); 1.20 (6H, с, 6,6-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 219 ( $\text{M}^+$ ), 204, 162, 161. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1560, 1600 (аром.), 1680 (C=O, амид.), 3050, 3320 (NH).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Ш. Оганесян, А. С. Норавян, М. Ж. Григорян, *ХГС*, 828 (2001).
2. В. В. Дабаева, С. Г. Пиносян, А. С. Норавян, *ХГС*, 995 (1994).

*Институт тонкой органической  
химии им. А. Л. Мнджояна НАН  
Республики Армения, Ереван 375014  
e-mail: west@msrc.am*

*Поступило в редакцию 16.06.99*