

Синтез и структура 2-ариламинозамещенных 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов

Ирина А. Колесник^{1*}, Сергей К. Петкевич¹, Петр В. Курман², Александр С. Ляхов³, Людмила С. Ивашкевич³, Хонгвэй Чжоу⁴, Владимир И. Поткин¹

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

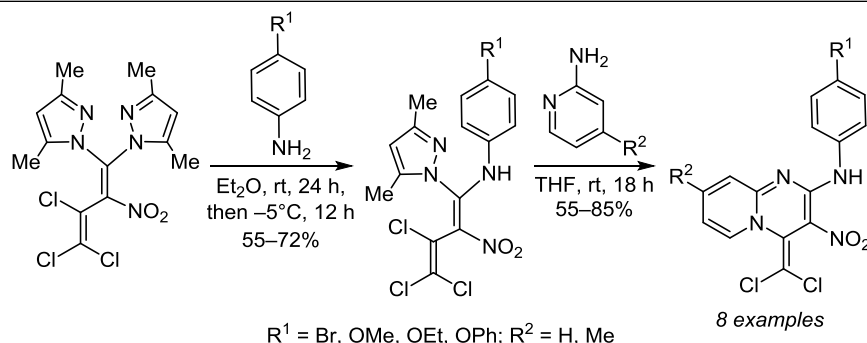
² Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, Минск 220141, Беларусь; e-mail: peter_kurman@tut.by

³ Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
ул. Ленинградская, 14, Минск 220006, Беларусь; e-mail: lyakhov@bsu.by

⁴ Колледж биологических, химических наук и инженерии, Университет Цзясин,
Цзясин 314001, Чжэцзян, Китай; e-mail: zhouhw@zju.edu.cn

Поступило 12.05.2020

Принято 19.06.2020



Реакцией 4-замещенных анилинов с 1,1-бис(3,5-диметил-1*H*-пирозол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диенами синтезированы 1-ариламино-1-(3,5-диметил-1*H*-пирозол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диены, которые под действием 2-аминопиридинов претерпевают гетероциклизацию в соответствующие 2-ариламинозамещенные 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидины. Молекулярная структура 4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидина, содержащего (4-этоксифенил)аминный заместитель в положении 2, определена методом РСА.

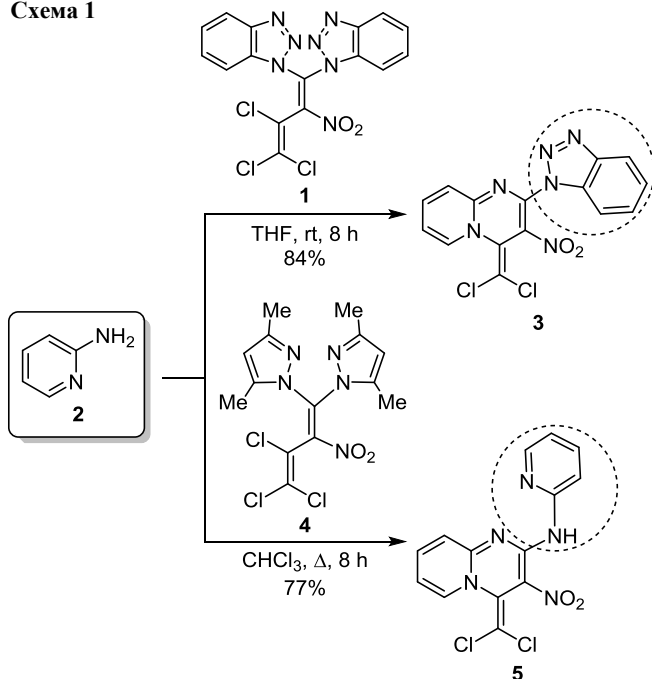
Ключевые слова: азол, ариламин, нитробутадиен, пиридо[1,2-*a*]пиримидин, гетероциклизация, нуклеофильное замещение.

Пиридо[1,2-*a*]пиримидины входят в число привилегированных структур для разработки новых лекарственных средств. Они являются ингибиторами ряда ферментов: эластазы, редуктазы, уреазы, моноаминоксидазы и других, регулирующих функционирование живых систем в норме и при патологии.¹ Это обуславливает проявление пиридо[1,2-*a*]пиримидинами широкого спектра биологического действия, в частности антивирусной, антимикробной, противоопухолевой, антипсихотической и антиоксидантной активности.² К исследованиям в области химии этих соединений и поиску эффективных методов синтеза их новых производных для создания перспективных фармацевтических субстанций сохраняется устойчивый интерес.³

Один из удобных подходов к конструированию пиридо[1,2-*a*]пиримидиновой системы основан на реакции гетероциклизации доступного 1,1-бис(1*H*-бензотриазол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диена (1) под действием 2-аминопиридина (2). В результате реакции образуется 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин 3, содержащий фрагмент бензотриазола в положении 2 пиридо[1,2-*a*]пиримидиновой системы.⁴ В ходе исследования общности этого синтетического подхода нами установлено, что реакция 2-аминопиридина (2) с 1,1-бис(3,5-диметил-1*H*-пирозол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диеном (4) протекает иначе и приводит к образованию 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидина 5,

содержащего в положении 2 не диметилпиразольный фрагмент, как можно было ожидать по аналогии с бензотриазольным производным, а фрагмент 2-аминопиридина⁵ (схема 1). По-видимому, 3,5-диметилпиразол является более легко уходящей группой, по сравнению с бензотриазолом, и в условиях реакции замещается на фрагмент 2-аминопиридина.

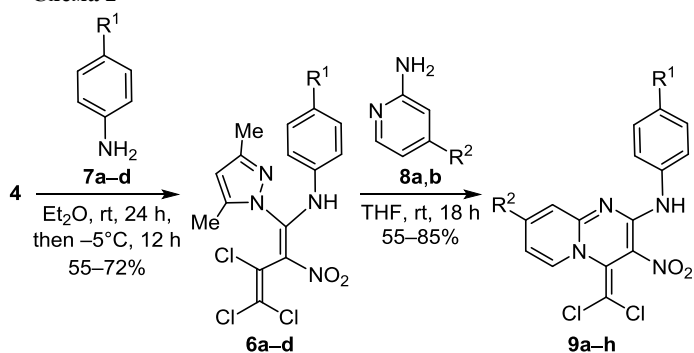
Схема 1



Чтобы проверить это предположение, мы решили исследовать гетероциклизацию 2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диеновых производных **6a–d**, в молекулах которых один из диметилпиразольных фрагментов замещен на фрагмент ариламина: *n*-анизидина, феноetidина, 4-феноксанилина или 4-броманилина. Эти ариламины не относятся к легко уходящим группам, поэтому мы ожидали, что они не будут участвовать в реакции и войдут в структуры образующихся пиридо[1,2-*a*]пиримидинов. Такой подход может открывать удобный путь к синтезу 2-ариламинозамещенных 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов. Получение 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1-(4-метоксианилино)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диена (**6a**) и 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлор-1-(4-этоксанилино)бута-1,3-диена (**6b**) нами описано ранее.⁶ 4-Фенокси- и 4-бромзамещенные производные **6c,d** получали аналогично действием 4-феноксанилина (**7c**) или 4-броманилина (**7d**) на замещенный бута-1,3-диен **4**. Синтезированные 1-ариламино-1,3-бугадиены **6a–d** (схема 2) далее вводили в реакцию с 2-аминопиридином (**8a**) и 2-амино-4-метилпиридином (**8b**).

Ранее нами было показано, что взаимодействие соединения **4** и его бисбензотриазольного аналога **1** с аминами обычно протекает с последовательным замещением одной или обеих азольных групп на фрагменты аминов.⁶ Можно было ожидать, что и в случае взаимодействия буга-1,3-диенов **6a–d** с 2-аминопиридином

Схема 2



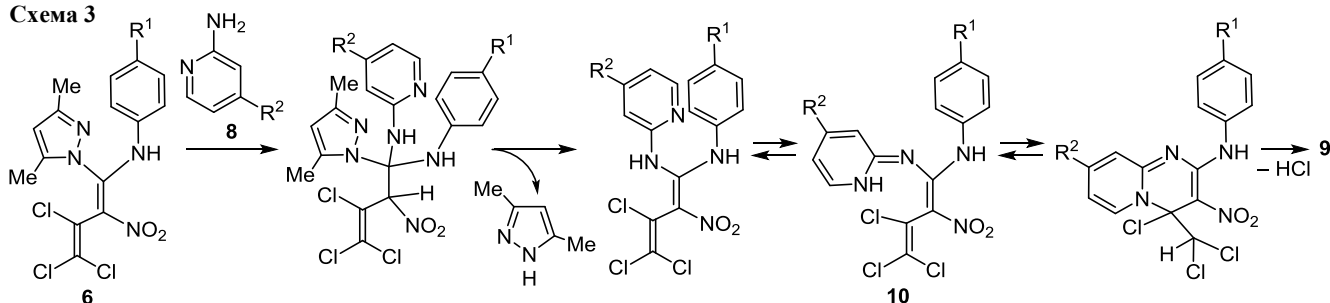
6, 7 a R¹ = OMe, **b** R¹ = OEt, **c** R¹ = OPh, **d** R¹ = Br;
8 a R² = H, **b** R² = Me; **9 a** R¹ = OMe, R² = H; **b** R¹ = OMe, R² = Me; **c** R¹ = OEt, R² = H; **d** R¹ = OEt, R² = Me; **e** R¹ = OPh, R² = H; **f** R¹ = OPh, R² = Me; **g** R¹ = Br, R² = H; **h** R¹ = Br, R² = Me

(**8a**) и 2-амино-4-метилпиридином (**8b**) процесс завершится на стадии образования соответствующих 1-ариламино-1-(2-аминопиридино)-2-нитро-3,4,4-трихлорбуга-1,3-диенов. Однако реакция протекала иначе – с участием трихлорвинильной группы – и приводила к образованию с выходами 55–85% 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **9a–h**, содержащих фрагмент соответствующего ариламина в положении 2 (схема 2). 1-Ариламино-1-(2-аминопиридино)-2-нитро-3,4,4-трихлорбуга-1,3-диены в реакционных смесях обнаружены не были.

С учетом ранее опубликованных данных о реакционной способности производных 2-нитро-1,1,2,4,4-пентахлорбуга-1,3-диена и возможности последовательного замещения терминальных и интернальных атомов хлора в их молекулах с образованием гетероциклических структур⁷ мы предположили следующий механизм образования 2-ариламинозамещенных 4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **9a–h**. На первых стадиях происходит замещение диметилпиразольного фрагмента в соединении **6** на аминопиридиновый фрагмент по реакциям присоединения–отщепления. Как мы уже отмечали, такого рода процессы характерны для 1,1-бисазолил-2-нитро-3,4,4-трихлорбуга-1,3-диенов и их производных.⁶ Далее протекает изомеризация аминопиридинового фрагмента в иминодигидропиридиновый и последующая внутримолекулярная гетероциклизация соединения **10** через нуклеофильное присоединение и элиминирование HCl с образованием полизамещенной пиридо[1,2-*a*]пиримидиновой системы (схема 3).

Полученные соединения идентифицированы на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. В ИК спектрах исходных 1-ариламино-1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбуга-1,3-диенов **6c,d** и пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **9a–h** присутствуют уширенные полосы поглощения в области 3175–3255 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям связей N–H вторичных аминогрупп, а также полосы поглощения валентных колебаний связей C=N и C=C в интервале 1474–1649 см⁻¹. Нитрогруппы характери-

Схема 3



зуют полосы симметричных колебаний с частотами 1366–1387 cm^{-1} и антисимметричных колебаний с частотами 1559–1593 cm^{-1} . Интересно отметить, что в спектре ЯМР ^1H исходного 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-1-(4-феноксианилино)-3,4,4-трихлорбута-1,3-диена (**6c**) одна из метильных групп проявляется в виде двух синглетов, а в спектре ЯМР ^{13}C , помимо удвоения сигнала этой метильной группы, наблюдается также удвоение сигнала группы СН пиразольного цикла и одной из групп СН ароматического фрагмента, что, по-видимому, объясняется влиянием второго фенильного кольца, поскольку в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **6a, b, d** удвоения сигналов не наблюдается.

В масс-спектрах соединений **6c** и **9a–f** зафиксированы группы пиков молекулярных ионов, в которых соотношение интенсивностей изотопных составляющих свидетельствует о наличии в молекуле бута-1,3-диена **6c** трех атомов хлора (соотношение интенсивностей 100:98:32:3.5), а в молекулах пиридо[1,2-*a*]-пиримидинов **9a–f** – двух атомов хлора (соотношение интенсивностей 100:65:1.1). В масс-спектрах соединений **6d** и **9g, h** группы пиков молекулярных ионов имеют более сложную мультиплетность за счет присутствия изотопов брома, но соотношение интенсивностей изотопных составляющих соответствует трем атомам хлора и одному атому брома для исходного соединения **6d** и одному атому брома и двум атомам хлора для пиридо[1,2-*a*]-пиримидинов **9g, h**.⁸

Для 4-(дихлорметилден)-8-метил-3-нитро-*N*-(4-этоксифенил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]-пириимидин-2-амин (**9d**) нам удалось получить монокристаллы и выполнить рентгеноструктурный анализ. Установлено, что соединение **9d** кристаллизуется в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$ с двумя молекулами в элементарной ячейке и одной молекулой в асимметрической ячейке (рис. 1).

Таким образом, разработан удобный подход к получению различных 2-ариламинозамещенных 4-(дихлорметилден)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]-пириимидинов на основе доступного 1,1-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диена.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Thermo Nicolet Protege 460 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **6c, d**, **9a–f** и **9h**) или $\text{DMSO}-d_6$ (соединение **9g**). Внутренний стандарт – остаточные

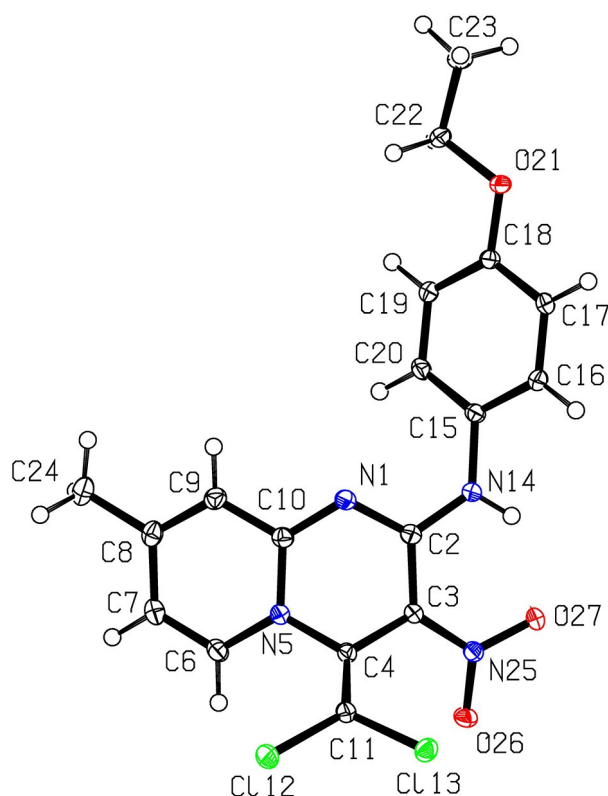


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **9d**, в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сигналы растворителей (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMSO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 40.1 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C выполнено с использованием процедуры DEPT. Хромато-масс-спектры записаны на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad с ионизацией электро-распылением (ESI+, режим сканирования – MS2). Колонка Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм, 1.8 мкм). Мобильная фаза – $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{HCO}_2\text{H}$, градиентное элюирование от 40 до 90% MeCN за 10 мин. Скорость элюирования 0.5 мл/мин. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Содержание галогенов определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля.⁹ Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен мето-

дом ТСХ на пластинах Merck Millipore Silica gel 60 F₂₅₄, элюент Et₂O, проявление в парах иода.

Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки. Исходные бута-1,3-диены **6a,b** синтезированы по известной методике.⁶

Синтез бута-1,3-диенов 6с,d (общая методика). К суспензии 1.78 г (4.5 ммоль) 1,1-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диена (**4**) в 20 мл Et₂O добавляют 4.5 ммоль амина **7с,d** и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, затем выдерживают при –5 °С в течение 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 10 мл охлажденного Et₂O и 20 мл H₂O и сушат при пониженном давлении. Полученные соединения **6с,d** используют далее без дополнительной очистки.

(E)-N-[1-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диен-1-ил]-4-феноксанилин (6с). Выход 1.55 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 118–119 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3208 (NH), 3058, 1622, 1593 (NO₂), 1577, 1570, 1504, 1488, 1413, 1380 (NO₂), 1370, 1271, 1247, 1180, 1163, 1117, 1070, 1022, 967, 866, 787, 692, 571. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.94 и 1.95 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 5.89 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.71 (2H, д, *J* = 8.1, Н-2,6 Ph); 6.85 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2',6'); 6.97 (2H, д, *J* = 8.9, Н-3',5'); 7.14 (1H, т, *J* = 7.4, Н-4 Ph); 7.34 (2H, т, *J* = 8.0, Н-3,5 Ph); 11.83 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.0, 11.6 (CH₃); 13.7 (CH₃); 106.0; 108.9, 109.9 (С-4 пиразол); 119.3 (2СН Ar); 119.5 (2СН Ar); 123.6, 123.7 (2СН Ar); 124.3 (СН Ar); 130.1 (2СН Ar); 130.5; 141.6; 141.9; 148.7; 148.8; 152.9; 156.2; 156.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel.}, %): 799 [2M+Na]⁺ (12), 501 [M+Na]⁺ (18), 405 (100). Найдено, %: С 52.67; Н 3.62; Cl 22.02; N 11.65. C₂₁H₁₇Cl₃N₄O₃. Вычислено, %: С 52.58; Н 3.57; Cl 22.17; N 11.68.

(E)-4-Бром-N-[1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диен-1-ил]анилин (6d). Выход 1.20 г (57%), желтые кристаллы, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255 (NH), 2926, 1621, 1594, 1567 (NO₂), 1487, 1473, 1437, 1400, 1371 (NO₂), 1283, 1270, 1173, 1114, 1069, 1010, 975, 935, 872, 829, 809, 703, 637, 598, 548, 497. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.92 (3H, с, CH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 5.90 (1H, с, Н-4 пиразол); 6.60 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2',6'); 7.37 (2H, д, *J* = 8.6, Н-3',5'); 11.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.6 (CH₃); 13.7 (CH₃); 100.0; 109.2; 110.2 (С-4 пиразол); 120.7; 123.6 (2СН Ar); 126.0; 133.0 (2СН Ar); 135.0; 141.8; 148.4; 153.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel.}, %): 487 [M+Na]⁺ (22), 465 [M+H]⁺ (43), 301 (100). Найдено, %: С 38.77; Н 2.74; Br 39.65; N 12.12. C₁₅H₁₂BrCl₃N₄O₂. Вычислено, %: С 38.62; Н 2.59; Br 39.93; N 12.01.

Синтез пиридо[1,2-*a*]пиримидинов 9а-h (общая методика). К раствору 3 ммоль замещенного (*E*)-*N*-[1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-нитро-3,4,4-трихлорбута-1,3-диен-1-ил]анилина **6a-d** в 30 мл ТГФ добавляют 9 ммоль аминопиридина **8a,b**. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 18 ч, затем выливают в 200 мл H₂O. Осадок отфильтровывают, промывают H₂O (2 × 10 мл) и MeOH (1 × 10 мл) и сушат при

пониженном давлении. Сырой продукт кипятят в 20 мл CHCl₃ до полного растворения. Растворитель упаривают при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, элюент Et₂O).

4-(Дихлорметилиден)-*N*-(4-метоксифенил)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин (9а). Выход 0.70 г (61%), оранжевые кристаллы, т. пл. 141–143 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3227 (NH), 3115, 3092, 3047, 3006, 2962, 2915, 2838, 1635, 1607, 1595, 1562 (NO₂), 1545, 1510, 1479, 1465, 1438, 1390, 1372 (NO₂), 1274, 1244, 1201, 1169, 1149, 1120, 1089, 1023, 877, 828, 755, 700, 614, 550. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.82 (3H, с, OCH₃); 6.84 (1H, т, *J* = 6.7, Н Ar); 6.90 (2H, д, *J* = 8.8, Н-2',6'); 7.17 (1H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.56 (2H, д, *J* = 8.8, Н-3',5'); 7.64 (1H, т, *J* = 7.6, Н Ar); 8.02 (1H, д, *J* = 6.6, Н Ar); 11.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 55.6 (OCH₃); 103.4; 114.8 (СН Ar); 114.2 (2СН Ar); 118.3; 123.2 (СН Ar); 124.7 (2СН Ar); 126.6; 130.2; 136.2 (СН Ar); 140.0 (СН Ar); 152.4; 153.6; 157.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel.}, %): 779 [2M+Na]⁺ (25), 401 [M+Na]⁺ (12), 379 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 50.69; Н 3.27; Cl 18.57; N 14.62. C₁₆H₁₂Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 50.68; Н 3.19; Cl 18.70; N 14.78.

4-(Дихлорметилиден)-8-метил-*N*-(4-метоксифенил)-3-нитро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин (9b). Выход 0.80 г (68%), оранжевые кристаллы, т. пл. 148–150 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3175 (NH), 3114, 3062, 2979, 2929, 2886, 1637, 1595, 1563 (NO₂), 1543, 1486, 1425, 1376 (NO₂), 1347, 1299, 1270, 1244, 1197, 1162, 1144, 1120, 1088, 1049, 1027, 974, 929, 834, 771, 757, 708, 680, 632, 562. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.82 (3H, с, OCH₃); 6.68 (1H, д, *J* = 7.0, *J* = 1.9, Н Ar); 6.90 (2H, д, *J* = 9.0, Н-2',6'); 6.98 (1H, с, Н Ar); 7.57 (2H, д, *J* = 9.0, Н-3',5'); 7.92 (1H, д, *J* = 7.0, Н Ar); 11.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.9 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 103.6; 114.2 (2СН Ar); 115.2 (СН Ar); 117.9; 121.8 (СН Ar); 124.6 (2СН Ar); 126.6; 130.4; 135.3 (СН Ar); 152.1; 153.1; 153.9; 157.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel.}, %): 807 [2M+Na]⁺ (14), 393 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.03; Н 3.79; Cl 17.87; N 14.14. C₁₇H₁₄Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 51.93; Н 3.59; Cl 18.03; N 14.25.

4-(Дихлорметилиден)-3-нитро-*N*-(4-этоксифенил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин (9с). Выход 0.87 г (74%), желтые кристаллы, т. пл. 136–138 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3195 (NH), 3145, 3083, 3057, 3000, 2964, 2854, 1649, 1580 (NO₂), 1552, 1503, 1492, 1434, 1414, 1370 (NO₂), 1342, 1303, 1284, 1245, 1191, 1164, 1108, 1066, 1039, 1003, 936, 858, 828, 796, 745. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 4.04 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 6.83 (1H, т, д, *J* = 6.8, *J* = 1.2, Н Ar); 6.89 (2H, д, *J* = 9.0, Н-2',6'); 7.17 (1H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 9.0, Н-3',5'); 7.60–7.66 (1H, м, Н Ar); 8.02 (1H, д, *J* = 6.8, *J* = 0.8, Н Ar); 11.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.0 (CH₂CH₃); 63.8 (CH₂CH₃); 103.4; 112.8 (СН Ar); 114.8 (2СН Ar); 118.2; 123.2 (СН Ar); 124.7 (2СН Ar); 126.7; 130.1; 136.2 (СН Ar); 140.0 (СН Ar); 152.4; 153.6; 156.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel.}, %): 807 [2M+Na]⁺ (55), 415 [M+Na]⁺ (28), 393 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.12; Н 3.65;

Cl 18.00; N 14.20. C₁₇H₁₄Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: C 51.93; H 3.59; Cl 18.03; N 14.25.

4-(Дихлорметилиден)-8-метил-3-нитро-N-(4-этоксифенил)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-амин (9d). Выход 0.93 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 157–159 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3221 (NH), 3126, 2977, 2926, 1642, 1566 (NO₂), 1541, 1493, 1475, 1458, 1426, 1383 (NO₂), 1353, 1272, 1248, 1198, 1162, 1090, 1050, 1011, 980, 882, 869, 818, 797, 755, 616, 529. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 2.37 (3H, с, OCH₃); 4.02 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 6.68 (1H, д, *J* = 7.0, *J* = 1.8, H Ar); 6.88 (2H, д, *J* = 9.0, H-2',6'); 6.97 (1H, с, H Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 9.0, H-3',5'); 7.91 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 11.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.0 (CH₂CH₃); 21.8 (OCH₃); 63.8 (CH₂CH₃); 103.6; 114.7 (2CH Ar); 115.2 (CH Ar); 117.8; 121.7 (CH Ar); 124.5 (2CH Ar); 126.6; 130.2; 135.2 (CH Ar); 152.0; 153.1; 153.7; 156.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel}, %): 407 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.32; H 4.05; Cl 17.15; N 13.79. C₁₈H₁₆Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: C 53.09; H 3.96; Cl 17.41; N 13.76.

4-(Дихлорметилиден)-3-нитро-N-(4-феноксифенил)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-амин (9e). Выход 0.73 г (55%), желтые кристаллы, т. пл. 143–145 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3189 (NH), 3118, 3100, 3054, 2921, 2854, 1636, 1594, 1559 (NO₂), 1542, 1487, 1419, 1393, 1374 (NO₂), 1347, 1272, 1248, 1196, 1166, 1145, 1122, 1088, 876, 773, 750, 710, 688, 498. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.87 (1H, т, д, *J* = 6.9, *J* = 1.4, H Ar); 7.00–7.06 (4H, м, H Ar); 7.12 (1H, т, т, *J* = 7.4, *J* = 1.1, H Ar); 7.20 (1H, д, к, *J* = 9.0, *J* = 0.7, H Ar); 7.35 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.36 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.62–7.69 (3H, м, H Ar); 8.05 (1H, д, к, *J* = 6.8, *J* = 0.7, H Ar); 11.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 103.5; 113.0 (CH Ar); 118.4; 119.1 (2CH Ar); 119.2 (2CH Ar); 123.2 (CH Ar); 123.6 (CH Ar); 124.6 (2CH Ar); 126.6; 130.0 (2CH Ar); 132.6; 136.3 (CH Ar); 140.1 (CH Ar); 152.4; 153.7; 154.8; 157.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel}, %): 905 (100), 903 [2M+Na]⁺ (70), 463 [M+Na]⁺ (51), 441 [M+H]⁺ (79). Найдено, %: C 57.35; H 3.27; Cl 15.91; N 12.64. C₂₁H₁₄Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: C 57.16; H 3.20; Cl 16.07; N 12.70.

4-(Дихлорметилиден)-8-метил-3-нитро-N-(4-феноксифенил)-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-амин (9f). Выход 0.85 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 187–189 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3182 (NH), 3068, 3055, 3036, 2953, 2922, 2853, 1645, 1613, 1602, 1575 (NO₂), 1541, 1505, 1486, 1470, 1425, 1381, 1366 (NO₂), 1359, 1343, 1319, 1289, 1271, 1250, 1232, 1199, 1184, 1169, 1155, 1125, 1088, 1071, 1037, 1020, 1013, 982, 967, 912, 886, 864, 832, 799, 756, 739, 699, 692, 648, 547, 515, 474. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 6.70 (1H, д, д, *J* = 7.0, *J* = 1.9, H Ar); 6.97–7.07 (5H, м, H Ar); 7.12 (1H, т, т, *J* = 7.4, *J* = 1.0, H Ar); 7.35 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.36 (1H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.95 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 11.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.9 (CH₃); 104.9; 115.4 (CH Ar); 117.8; 119.1 (2CH Ar); 119.3 (2CH Ar); 121.8 (CH Ar); 123.6 (CH Ar); 124.6 (2CH Ar); 127.0; 130.0 (2CH Ar); 132.6; 134.4 (CH Ar); 142.1; 153.2; 153.9;

155.5; 160.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel}, %): 931 [2M+Na]⁺ (16), 477 [M+Na]⁺ (47), 455 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 58.23; H 3.54; Cl 15.31; N 12.11. C₂₂H₁₆Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: C 58.04; H 3.54; Cl 15.57; N 12.31.

N-(4-Бромфенил)-4-(дихлорметилиден)-3-нитро-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-амин (9g). Выход 1.09 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 145–147 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3244 (NH), 3122, 1636, 1603, 1561 (NO₂), 1547, 1474, 1412, 1377 (NO₂), 1342, 1272, 1247, 1208, 1158, 1122, 1090, 1072, 1035, 1005, 976, 935, 878, 829, 760, 747, 699, 543. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.15 (1H, т, д, *J* = 6.9, *J* = 1.4, H Ar); 7.31 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.54 (2H, д, *J* = 8.6, H-2',6'); 7.73 (2H, д, *J* = 8.6, H-3',5'); 7.92–8.00 (1H, м, H Ar); 8.59 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 0.7, H Ar); 11.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 103.0; 115.2 (CH Ar); 117.3; 117.5; 122.7 (CH Ar); 125.4 (2CH Ar); 127.4; 132.0 (2CH Ar); 137.5; 138.0 (CH Ar); 142.7 (CH Ar); 152.0; 153.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel}, %): 879 (100), 875 [2M+Na]⁺ (77), 449 [M+Na]⁺ (51), 427 [M+H]⁺ (45). Найдено, %: C 42.22; H 2.30; Br 35.01; N 13.02. C₁₅H₉BrCl₂N₄O₂. Вычислено, %: C 42.09; H 2.12; Br 35.23; N 13.09.

N-(4-Бромфенил)-4-(дихлорметилиден)-8-метил-3-нитро-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-2-амин (9h). Выход 0.72 г (55%), желтые кристаллы, т. пл. 146–148 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241 (NH), 3118, 3083, 3055, 2923, 1643, 1607, 1560 (NO₂), 1478, 1467, 1387 (NO₂), 1358, 1338, 1269, 1242, 1205, 1178, 1092, 885, 828, 747, 505. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH₃); 6.74 (1H, д, д, *J* = 7.0, *J* = 1.7, H Ar); 7.03 (1H, с, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 8.8, H-2',6'); 7.60 (2H, д, *J* = 8.8, H-3',5'); 7.97 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 11.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.0 (CH₃); 103.6; 109.1; 115.7 (CH Ar); 118.2; 121.8 (CH Ar); 124.4 (2CH Ar); 126.4; 132.0 (2CH Ar); 135.4 (CH Ar); 136.7; 151.9; 153.6; 153.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{rel}, %): 907 (100), 903 [2M+Na]⁺ (78), 463 [M+Na]⁺ (41), 441 [M+H]⁺ (59). Найдено, %: C 43.56; H 2.60; Br 34.05; N 12.51. C₁₆H₁₁BrCl₂N₄O₂. Вычислено, %: C 43.47; H 2.51; Br 34.11; N 12.67.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 9d выполнено на дифрактометре Bruker Smart APEX II при температуре 100 К с использованием MoK α -излучения (λ 0.71073 Å). Структура расшифрована прямыми методами с использованием программы SIR2014¹⁰ и уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по программе SHELXL-2014.¹¹ Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в рамках модели "наездник" с *U*_{iso}(H) = 1.5*U*_{eq}(C) для метильной группы и *U*_{iso}(H) = 1.2*U*_{eq}(C) для остальных групп. Молекулярная графика выполнена с помощью программы PLATON.¹² Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2001089).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **6c,d** и **9a–h**, а также данные рентгеноструктурного анализа соединения **9d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. (a) Kapui, Z.; Varga, M.; Urban-Szabo, K.; Mikus, E.; Szabo, T.; Szeredi, J.; Batori, S.; Finance, O.; Aranyi, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 451. (b) Banjanac, M.; Tatic, I.; Ivezic, Z.; Tomic, S.; Dumic, J. *Food Technol. Biotechnol.* **2009**, 47, 236. (c) La Motta, C.; Sartini, S.; Mugnaini, L.; Simorini, F.; Taliani, S.; Salerno, S.; Marini, A. M.; Da Settimo, F.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Cantore, M.; Failli, P.; Ciuffi, M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4917. (d) Rauf, A.; Liaqat, S.; Qureshi, A. M.; Yaqub, M.; Rehman, A. U.; Hassan, M. U.; Chohan, Z. H.; Nasim, F. U. H.; Ben Hadda, T. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 60. (e) Арутюнян, А. А.; Гаспарян, Г. В.; Сукасян, Р. С.; Григорян, А. С. *Хим. журн. Армении* **2016**, 69, 362.
2. (a) Ukrainets, I. V.; Bereznyakova, N. L.; Tugaibei, I. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 50. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 61.] (b) Украинец, И. В.; Таран, Е. А.; Березнякова, Н. Л. *Журн. орган. фарм. химии* **2014**, 12, 65. (c) Alwan, S. M.; Abdul-Sahib Al-Kaabi, J.; Hashim, R. M. M. *Med. Chem.* **2014**, 4, 635. (d) Vartale, S. P.; Halikar, N. K.; Jadhav, A. G.; Chavan, S. B.; Patwari, S. B. *Scholars Acad. J. Pharm.* **2013**, 2, 130. (e) Fenton, C.; Scott, L. J. *CNS Drugs* **2005**, 19, 429.
3. (a) Badawy, D. S.; Awad, N. M.; Abdel-Galil, E. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 1351. (b) Hamama, W. S.; Zoorob, H. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6143.
4. Zapol'skii, V. A.; Namyslo, J. C.; de Meijere, A.; Kaufmann, D. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 621.
5. Kolesnyk, I. A.; Petkevich, S. K.; Tsaryk, A. D.; Kurman, P. V.; Potkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 20. [Журн. орган. химии **2020**, 56, 31.]
6. Запольский, В. А.; Поткин, В. И.; Нечай, Н. И.; Кабердин, Р. В.; Певзнер, М. С. *Журн. орган. химии* **1997**, 33, 1541.
7. (a) Zapol'skii, V. A.; Namyslo, J. C.; Altug, C.; Gjika, M.; Kaufmann, D. E. *Synthesis* **2008**, 304. (b) Zapol'skii, V. A.; Namyslo, J. C.; Gjika, M.; Kaufmann, D. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1638. (c) Zapol'skii, V. A.; Vogt, E.-J.; Gjika, M.; Kaufmann, D. E. *Heterocycles* **2012**, 86, 1431. (d) Zapol'skii, V. A.; Namyslo, J. C.; Adam, A. E. W.; Gjika, M.; Kaufmann, D. E. *Heterocycles* **2004**, 63, 1281.
8. Тахистов, В. В. *Органическая масс-спектрометрия*; Наука: Ленинград, 1990.
9. Steyermark, A. *Quantitative Organic Microanalysis*; Academic Press: New York, 1961.
10. Burla, M. C.; Caliendo, R.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Cuocci, C.; Giacobazzo, C.; Mallamo, M.; Mazzone, A.; Polidori, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 306.
11. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
12. Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. D: Struct. Biol.* **2009**, D65, 148.