

А. Ю. Кузнецов, С. В. Чапышев

СИНТЕЗ 2-ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
7-БЕНЗИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОПИРИДО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНА

Разработан метод синтеза 2-пиридилзамещенных производных 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина на основе конденсации 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этоксикарбоксилата с пиридил-2-, пиридил-3- и пиридил-4-карбоксамидинами и последующих реакций 7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-онов с трифторметансульфоновым ангидридом и вторичными аминами.

Ключевые слова: 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этоксикарбоксилат, пиридинкарбоксамидины, пиридо[3,4-*d*]пиримидины, конденсация.

Пиридо[3,4-*d*]пиримидины проявляют высокую биологическую активность, в частности селективно ингибируют тирозинкиназу, полностью подавляя рост многих видов злокачественных опухолей [1–3]. Отдельные представители данного класса соединений являются антагонистами α_1 -адренорецепторов и используются в медицине при лечении нервных расстройств [4], а также эффективно ингибируют деятельность дегидрофолатредуктазы, вызывая гибель многих патогенных микроорганизмов [5]. Направление и эффективность биологического действия пиридо[3,4-*d*]пиримидинов во многом зависит от заместителей в их пиридопиримидиновом ядре. В предыдущих работах мы показали, что удобными методами синтеза пиридо[3,4-*d*]пиримидинов являются реакции конденсации 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата (**1**) с морфолин- и пирролидинзамещенными карбоксамидинами, позволяющие получать с высоким выходом производные 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-она [6, 7]. В настоящей работе нами изучены конденсации кетоэфира **1** с пиридинкарбоксамидинами **2a–c** и реакции промежуточно образующихся 7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **3a–c** с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами.

Кипячение спиртового раствора кетоэфира **1** с эквимольным количеством амидина **2a–c** в присутствии 3 экв. EtONa в течение 3 ч приводило к образованию новых соединений. Согласно данным элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1–3), образующиеся соединения являются 7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-онами **3a–c**, выход которых составил 71–76%.

Пиридопиримидины **3a–c** представляют собой перспективные исходные соединения для синтеза производных 7-бензил-2-пиридин-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина. Так, используя реакции соединений

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 3а–с и 5а–f

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	<u>71.51</u>	<u>5.84</u>	<u>17.38</u>	149–150	71
		71.68	5.70	17.60		
3b	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	<u>71.48</u>	<u>5.93</u>	<u>17.44</u>	232–234	76
		71.68	5.70	17.60		
3c	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	<u>71.46</u>	<u>5.87</u>	<u>17.46</u>	210–211	72
		71.68	5.70	17.60		
5a	C ₂₃ H ₂₅ N ₅	<u>74.12</u>	<u>6.99</u>	<u>18.89</u>	197–199	75
		74.36	6.78	18.85		
5b	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O	<u>71.04</u>	<u>6.73</u>	<u>18.14</u>	163–164	74
		71.29	6.50	18.07		
5c	C ₂₅ H ₃₀ N ₆	<u>72.31</u>	<u>7.44</u>	<u>20.25</u>	139–140	71
		72.43	7.29	20.27		
5d	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O	<u>73.93</u>	<u>6.47</u>	<u>16.13</u>	146–148	69
		74.12	6.22	16.01		
5e	C ₂₇ H ₂₈ N ₆	<u>74.01</u>	<u>6.70</u>	<u>19.29</u>	128–129	70
		74.29	6.46	19.25		
5f	C ₂₃ H ₂₇ N ₅	<u>73.71</u>	<u>7.34</u>	<u>18.95</u>	91–92	68
		73.96	7.28	18.75		

Т а б л и ц а 2

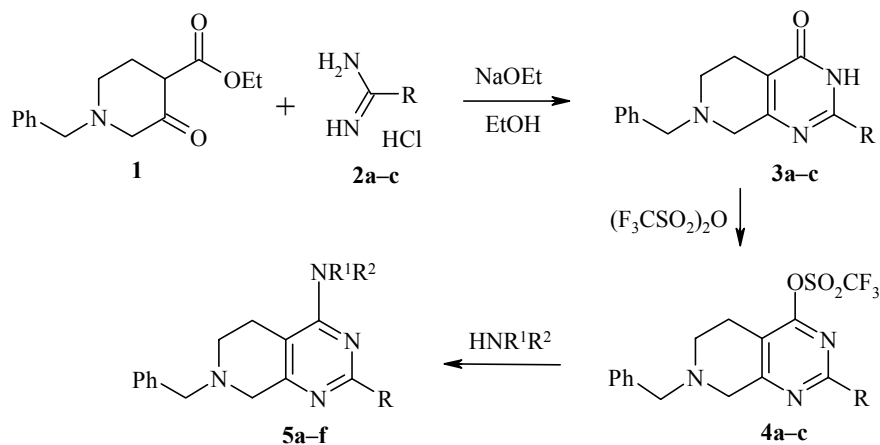
Спектры соединений 3а–с и 5а–f

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , см ⁻¹	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
3a	3320 (NH), 1730 (C=O), 1610, 1590, 1580, 1565, 1540 (C=N, C=C)	318 [M] ⁺ (100), 225 (55), 174 (5)
3b	3350 (NH), 1725 (C=O), 1610, 1595, 1585, 1570, 1545 (C=N, C=C)	318 [M] ⁺ (100), 225 (5)
3c	3350 (NH), 1725 (C=O), 1610, 1590, 1580, 1570, 1545 (C=N, C=C)	318 [M] ⁺ (100), 225 (5), 174 (5)
5a	1610, 1595, 1580, 1570, 1540 (C=N, C=C)	371 [M] ⁺ (100), 253 (10)
5b	1610, 1595, 1575, 1565, 1535 (C=N, C=C)	387 [M] ⁺ (100)
5c	1610, 1595, 1580, 1570, 1540 (C=N, C=C)	414 [M] ⁺ (100), 177 (8)
5d	3280 (NH), 1610, 1600, 1595, 1580, 1565, 1530 (C=N, C=C)	437 [M] ⁺ (100)
5e	1610, 1600, 1595, 1575, 1565, 1535 (C=N, C=C)	436 [M] ⁺ (100), 318 (5)
5f	1610, 1595, 1575, 1565, 1535 (C=N, C=C)	373 [M] ⁺ (100)

Спектры ЯМР ^1H соединений 3a–c и 5a–f

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (DMSO- d_6), (J , Гц)						
	5-CH ₂	6-CH ₂	8-CH ₂	PhCH ₂	Py	NH	Сигналы протонов фрагмента NR ¹ R ²
3a	2.75 (с)	2.75 (с)	3.75 (с)	3.30 (с), 7.30 (м)	8.74 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.30 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 8.05 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.65 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	11.8	
3b	2.75 (с)	2.75 (с)	3.70 (с)	3.30 (с), 7.30 (м)	9.20 (1H, с, H-2'), 8.70 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.36 (1H, д, $J = 8$, H-4'), 7.52 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	12.7	
3c	2.78 (с)	2.78 (с)	3.70 (с)	3.30 (с), 7.30 (м)	8.78 (2H, д, $J = 5$, H-2',6'), 8.05 (2H, д, $J = 5$, H-3',5')	12.7	
5a	2.74 (т, $J = 7.5$)	2.84 (т, $J = 7.5$)	3.73 (с, $J = 7.5$)	3.32 (с), 7.30 (м)	8.68 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.25 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.86 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.42 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')		1.87 (4H, м, CH ₂), 3.62 (4H, м, NCH ₂)
5b	2.82 (т, $J = 7.5$)	2.92 (т, $J = 7.5$)	3.73 (с)	3.50 (с), 7.30 (м)	8.70 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.28 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.90 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.45 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')		3.40 (4H, м, NCH ₂), 3.68 (4H, м, OCH ₂)

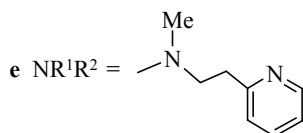
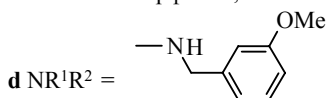
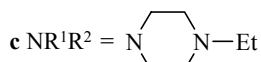
5c	2.82 (т, $J = 7.5$)	2.92 (т, $J = 7.5$)	3.72 (с)	3.45 (с), 7.30 (м)	8.68 (1H, д, $J = 5$, 6'-H), 8.28 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.90 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.45 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	1.04 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₃), 2.37 (2H, κ, $J = 7.5$, CH ₂), 3.40 (4H, м, NCH ₂), 3.45 (4H, м, NCH ₂)
5d	2.78 (т, $J = 7.5$)	2.88 (т, $J = 7.5$)	3.75 (с)	3.45 (с), 7.30 (м)	8.68 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.22 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.85 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.35 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	3.72 (3H, с, OCH ₃), 4.68 (1H, д, $J = 7.5$, NCH ₂ C ₆ H ₅), 6.77 (1H, д, $J = 8.5$, H-4'), 6.95 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'), 7.02 (1H, с, H-2'), 7.25 (2H, м, NH и H-5')
5e	2.78 (т, $J = 7.5$)	2.88 (т, $J = 7.5$)	2.69 (с)	3.50 (с), 7.30 (м)	8.68 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.28 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.90 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 7.45 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	3.05 (2H, т, $J = 7.5$, CH ₂ C ₆ H ₅), 3.20 (3H, с, NCH ₃), 3.68 (3H, т, $J = 7.5$, NCH ₂), 7.15 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5'), 7.25 (1H, д, $J = 8$, H-3'), 7.64 (1H, т, $J = 8$, H-4'), 8.48 (1H, д, $J = 5$, H-6')
5f	2.80 (т, $J = 7.5$)	2.90 (т, $J = 7.5$)	3.73 (с)	3.45 (с), 7.30 (м)	9.44 (1H, с, H-2'), 8.66 (1H, д, $J = 5$, H-6'), 8.54 (1H, д, $J = 8$, H-4'), 7.48 (1H, д, д, $J = 5$ и $J = 8$, H-5')	1.10 (6H, т, $J = 7.5$, CH ₃), 3.40 (4H, κ, $J = 7.5$, NCH ₂)



2–4 a R = 2-Py, b R = 3-Py, c R = 4-Py;

5 a–e R = 2-Py, a NR¹R² = пирролидил,

b NR¹R² = морфолил;



f NR¹R² = NEt₂

3a–c с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами, мы получили 4-амино-7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидропиродо[3,4-*d*]пиримидины **5a–f** с высокими выходами.

Общими в спектрах ЯМР ¹H всех соединений **5a–f** являются сигналы метиленовых протонов пиперидинового цикла и бензильного фрагмента при 2.8 (т, *J* = 7.5 Гц, H-5), 2.9 (т, *J* = 7.5 Гц, H-6), 3.7 (с, H-8) и 3.3–3.5 м. д. (CH₂Ph) и пяти ароматических протонов фенильного кольца при 7.2–7.4 м. д. (табл. 3), типичные для всех производных 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиродо[3,4-*d*]пиримидина [6]. Сравнивая спектры ЯМР ¹H соединений **3a–c** и **5a–f**, интересно отметить, что метиленовые протоны в положениях 5 и 6 соединений **3a–c** являются магнитно-эквивалентными и проявляются в виде синглета четырех протонов при 2.75 м. д. (табл. 3).

Очевидно, аминирование данных соединений по положению 4 сопровождается существенными конформационными изменениями в аннелированном пиперидином цикле, в результате которых метиленовые протоны в положениях 5 и 6 соединений **5a–f** становятся магнитно-неэквивалентными.

Анализ масс-спектров (табл. 2) показывает, что соединения **3a–c** и **5a–f** являются одинаково устойчивыми к действию электронного удара, давая в большинстве случаев только пики молекулярных ионов на фоне небольшого числа фрагментарных ионов очень низкой интенсивности (< 5%). При этом наличие в масс-спектрах соединений **3a–c** заметных пиков фрагментарных ионов с массой *m/z* 225 (*I*_{отн} 5–55%) указывает на то, что одна

из начальных стадий фрагментации данных соединений под действием электронного удара включает отщепление бензильного фрагмента и образование относительно стабильных ионов протонированных 2-пиридилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-онов.

Проведенное исследование показало, что реакции 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата с пиридинкарбоксамидами позволяют получать с хорошим выходом 7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-оны, которые далее могут использоваться в синтезе разнообразных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Specord M-80, спектры ЯМР ^1H – на приборе Bruker AMX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT-90 при энергии ионизации 70 эВ. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L 40/100. Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. В работе использовали кетозфир **1** компании Acros.

Метод получения амидинов **2a–c** описан в работе [7].

7-Бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-оны 3a–c. К перемешиваемому раствору NaOEt, полученному из 7.0 г (300 ммоль) Na и 300 мл абсолютного этанола, добавляют небольшими порциями 23.6 г (150 ммоль) гидрохлорида амидина **2a–c**, а затем по каплям 35.5 г (148 ммоль) кетозфира **1**, кипятят 3 ч, растворитель отгоняют в вакууме, к полученному остатку добавляют насыщенный водный раствор гидрохлорида аммония. Нерастворимый в воде осадок отфильтровывают, промывают водой, метанолом, затем эфиром и сушат на воздухе.

4-Амино-7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидины 5a–f. К охлажденной до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ перемешиваемой суспензии 3.2 г (10 ммоль) соединения **3a–c** в 50 мл пиридина добавляют по каплям 4.92 г (12 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида, после чего температуру реакционной смеси медленно повышают до $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$, перемешивают в течение 30 мин, затем выливают в 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Высушенный осадок растворяют в 150 мл сухого диоксана. К раствору добавляют 4 г (30 ммоль) K_2CO_3 и 15 ммоль соответствующего амина, кипятят 3 ч, охлаждают и выливают в 300 мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат Na_2SO_4 и хроматографируют на короткой колонке. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этил-ацетата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. J. Bridges, *Chem. Rev.*, **101**, 2541 (2001).
2. G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. D. H. Showalter, *Curr. Org. Chem.*, **4**, 679 (2000).
3. H. Daub, K. Specht, A. Ullrich, *Nature Reviews, Drug Discov.*, **3**, 1001 (2004).
4. T. J. Connolly, M. Matchett, K. Sarma, *Organic Process Research & Development*, **9**, 80 (2005).
5. G. Wollein, R. Troschute, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 1195 (2002).
6. А. Ю. Кузнецов, Н. Л. Нам, С. В. Чапышев, *XTC*, 762 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 642 (2007)].
7. B. Singh, G. Y. Leshner, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1413 (1977).

Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, 142432, Московская обл.
e-mail: chap@icp.ac.ru

Поступило 06.06.2006