

А. Ю. Кузнецов, Н. Л. Нам^а, С. В. Чапышев

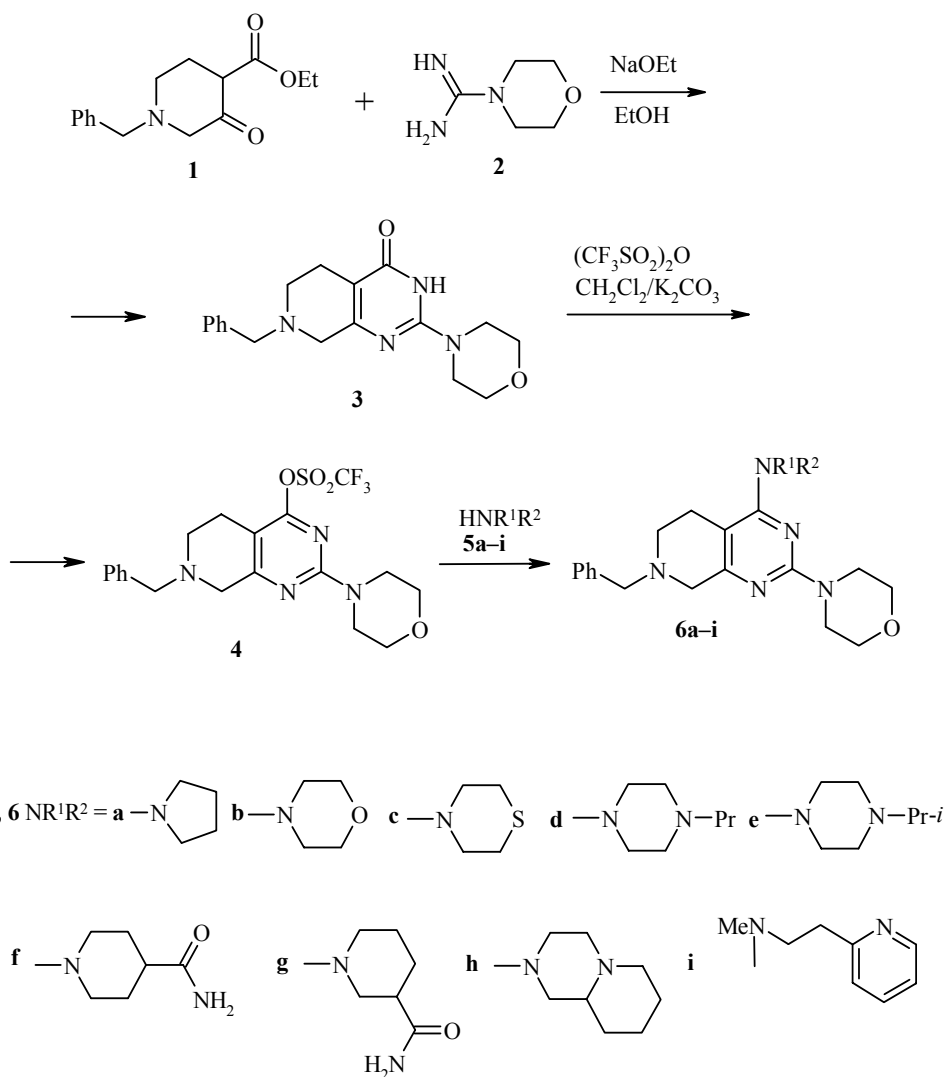
**СИНТЕЗ ПИРИДО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ КОНДЕНСАЦИИ
1-БЕНЗИЛ-3-ОКСОПИПЕРИДИН-4-ЭТОКСИКАРБОКСИЛАТА
С МОРФОЛИН-4-КАРБОКСАМИДИНОМ**

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

Ключевые слова: 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этоксикарбоксилат, морфолин-4-карбоксамидин, 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 зависят от заместителей в их пиридопиримидиновом ядре. Наиболее распространенными методами синтеза пиридо[3,4-*d*]пиримидинов являются реакции циклизации производных 3-ациламиноизоникотиновой кислоты под действием уксусного ангидрида и затем аммиака [6–8], а также реакции конденсации 3-аминоизоникотиновой кислоты либо ее эфиров, амидов и нитрилов с муравьиной кислотой, формамидом, цианамидами, амидинами и *орто*-эфирами [3, 7–9]. Значительно реже производные пиридо[3,4-*d*]пиримидинов получают на основе конденсации эфиров 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты с амидинами [4, 10], синтетический потенциал которой остается во многом не раскрытым.

С целью разработки новых методов синтеза производных пиридо[3,4-*d*]пиримидинов в настоящей работе изучены конденсация этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты (**1**) с морфолин-4-карбоксамидином (**2**) и последующие реакции получаемого 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**3**) с трифторметансульфоновым ангидридом и вторичными аминами.



Конденсацию кетоэфира **1** с эквимольным количеством карбоксиамида **2** проводили кипячением в этаноле, используя 3 экв. этилата натрия в качестве катализатора. Контроль за реакцией методом ТСХ показал, что реакция полностью завершается за 3 ч, приводя к образованию нового соединения. Согласно данным элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров (табл. 1–3), продуктом реакции является соединение **3**, выход которого составил 87%.

4-Аминозамещенные производные пиридо[3,4-*d*]пиримидинов обычно синтезируют в две стадии, сначала хлорируя 3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-оны с помощью SOCl_2 либо POCl_3 и затем замещая атомы хлора в промежуточно получаемых 4-хлорпиридо[3,4-*d*]пиримидинах на аминогруппы [3]. Другим возможным методом синтеза 4-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидинов могут быть реакции 3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-онов с трифторметансульфовым ангидридом и затем с аминами [11]. Реакцию

Т а б л и ц а 1

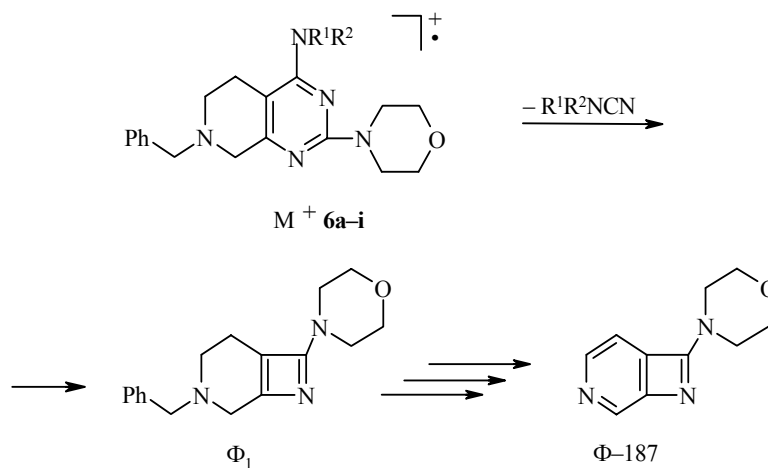
Характеристики соединений **3** и **6a–i**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>66.46</u>	<u>6.96</u>	<u>16.96</u>	247–248	87
		66.24	6.80	17.17		
6a	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O	<u>69.87</u>	<u>7.96</u>	<u>18.28</u>	125–126	76
		69.63	7.70	18.45		
6b	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₂	<u>66.93</u>	<u>7.57</u>	<u>17.54</u>	147–148	72
		66.81	7.39	17.71		
6c	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ OS	<u>64.41</u>	<u>7.29</u>	<u>16.82</u>	137–138	70
		64.20	7.10	17.02		
6d	C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O	<u>69.02</u>	<u>8.48</u>	<u>18.98</u>	107–108	69
		68.78	8.31	19.25		
6e	C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O	<u>68.94</u>	<u>8.54</u>	<u>19.02</u>	128–129	71
		68.78	8.31	19.25		
6f	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₂	<u>66.26</u>	<u>7.51</u>	<u>19.06</u>	190–191	74
		66.03	7.39	19.25		
6g	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₂	<u>66.28</u>	<u>7.57</u>	<u>18.96</u>	177–178	73
		66.03	7.39	19.25		
6h	C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O	<u>69.82</u>	<u>8.31</u>	<u>18.46</u>	101–102	70
		69.61	8.09	18.73		
6i	C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O	<u>70.52</u>	<u>7.43</u>	<u>18.78</u>	103–104	67
		70.24	7.25	18.90		

соединения **3** с трифторметансульфовым ангидридом проводили в хлористом метиле при -40 °С, получая трифлатное производное **4** с выходом 90%. Данное соединение взаимодействовало с аминами **5a–i** при кипячении в диоксане, образуя соединения **6a–i** с выходом 67–76%.

Состав и строение соединений **6a–i** подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1–3). Интересную информацию о свойствах соединений **6a–i** представляют данные масс-спектрометрии.

Наличие в масс-спектрах интенсивных пиков молекулярных ионов ($I_{\text{отн}}$ 100%) на фоне небольшого числа слабых по интенсивности (<20%) пиков фрагментарных ионов указывает на значительную стабильность соединений **6a–i** к действию электронного удара (табл. 2). При этом одним из наиболее интенсивных пиков в масс-спектрах всех соединений **6a–i** является пик иона с массой 187, что свидетельствует о единой для данных соединений схеме распада, продуктом которой является ион, не содержащий фрагмент NR¹R². Анализ масс-спектров показывает (табл. 2), что первая стадия процесса фрагментации соединений **6a–i** включает элиминирование их молекулярными ионами фрагментов R¹R²N–CN с образованием ионов Φ₁, которые далее претерпевают элиминирование бензильного заместителя и дегидрирование, образуя относительно стабильные ионы Φ–187.



Элиминирование молекулярными ионами соединений **6a-i** фрагментов R^1R^2N-CN подтверждается данными полуэмпирических расчетов методом РМЗ молекул данных соединений, а также их катион-радикалов. Так, например, расчеты показывают, что нейтральная молекула соединения **6a** имеет существенно удлиненную связь $C_{(4)}-C_{(4a)}$ и аномально большой валентный угол $N-C_{(4)}-C_{(4a)}$ вследствие отталкивания пирролидинового заместителя от атомов водорода пиперидинового цикла.

Т а б л и ц а 2

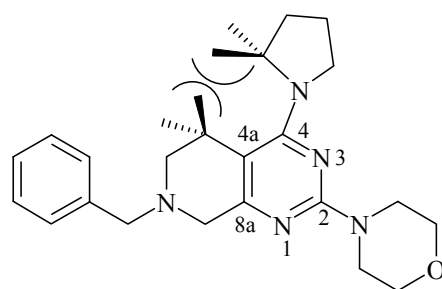
ИК и масс-спектры соединений **3** и **6a-i**

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1}	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
3	3380 (NH), 1725 (C=O), 1610, 1585, 1574, 1545 (C=N, C=C)	326 $[M]^+$ (100), 236 (18), 187 (40), 163 (30)
6a	1590, 1575, 1535 (C=N, C=C)	379 $[M]^+$ (100), 282 (5), 236 (7), 213 (5), 187 (7)
6b	1590, 1575, 1535 (C=N, C=C)	395 $[M]^+$ (100), 277 (14), 187 (5)
6c	1588, 1573, 1540 (C=N, C=C)	411 $[M]^+$ (100), 187 (10)
6d	1585, 1570, 1535 (C=N, C=C)	436 $[M]^+$ (100), 187 (12), 163 (5)
6e	1585, 1572, 1535 (C=N, C=C)	436 $[M]^+$ (100), 187 (15), 163 (17)
6f	3350, 3180 (NH), 1725 (C=O), 1645, 1620 (NH), 1585, 1570, 1530 (C=N, C=C)	436 $[M]^+$ (100), 187 (5)
6g	3345, 3175 (NH), 1730 (C=O), 1640, 1615 (NH), 1585, 1570, 1530 (C=N, C=C)	436 $[M]^+$ (100), 187 (17), 163 (8)
6h	1585, 1570, 1535 (C=N, C=C)	448 $[M]^+$ (100), 256 (7), 187 (7), 163 (8)
6i	1590, 1585, 1570, 1540, 1530 (C=N, C=C)	444 $[M]^+$ (100), 187 (8), 176 (12), 106 (8)

Спектры ЯМР ^1H соединений **3** и **6a–i**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м. д. (J , Гц)					
	5- CH_2 , уш. с	6- CH_2 , уш. с	8- CH_2 , с	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	2- $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, м	NR^1R^2
3	2.50	2.68	3.7	3.15 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.5 (4H), 3.6 (4H)	11.1 (1H, уш. с)
6a	2.58	2.68	3.7	3.30 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	1.65 (4H, м, CH_2), 3.40 (4H, уш. с, NCH_2)
6b	2.58	2.68	3.7	3.30 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	3.20 (4H, м, NCH_2), 3.60 (4H, уш. с, OCH_2)
6c	2.65	2.70	3.7	3.28 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	2.60 (4H, уш. с, SCH_2), 3.50 (4H, уш. с, NCH_2)
6d	2.72	2.72	3.7	3.28 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	0.9 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3), 1.50 (2H, м, CH_2), 2.30 (2H, уш. с, NCH_2), 2.48 (4H, м, NCH_2), 3.40 (4H, уш. с, NCH_2)
6e	2.63	2.70	3.7	3.30 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	0.95 (6H, д, $J = 6.4$, CH_3), 2.40 (4H, уш. с, NCH_2), 2.60 (1H, м, NCH), 3.20 (4H, уш. с, NCH_2)
6f	2.64	2.70	3.7	3.30 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	1.54 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$), 1.70 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$), 2.40 (1H, м, $\gamma\text{-CH}$), 2.70 (4H, т, $J = 6.2$, NCH_2), 3.72 (4H, т, $J = 6.3$, NCH_2), 6.74 и 7.14 (2H, уш. с, CONH_2)
6g	2.72	2.72	3.7	3.30 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	1.50 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$), 1.65 (2H, м, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.70 (2H, м, $\beta\text{-CH}_2$), 2.45 (1H, м, $\text{H-}\beta$), 2.98 (4H, т, $J = 6.2$, NCH_2), 3.72 (4H, т, $J = 6.2$, NCH_2), 5.15 и 5.92 (2H, уш. с, CONH_2)
6h	2.64	2.70	3.7	3.35 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	1.0–2.1 (9H, м, CH , CH_2), 2.15 (2H, м, NCH_2), 2.70 (2H, м, NCH_2), 2.90 и 3.45 (2H, д, $J = 6.2$, NCH_2)
6i	2.60	2.68	3.7	3.45 (2H, c), 7.2–7.4 (5H, м)	3.6 (8H)	2.38 (3H, с, NCH_3), 2.95 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2), 3.58 (2H, м, NCH_2), 7.18 (2H, м, $\text{H-}\beta$ пиридина), 7.65 (1H, м, $\text{H-}\gamma$ пиридина), 8.00 (1H, д, $J = 4.8$, $\text{H-}\alpha$ пиридина)

Еще заметнее эти эффекты проявляются в молекуле катион-радикала КР-6а, в которой связи C₍₄₎-C_(4a) и C₍₂₎-N₍₃₎, соответственно, удлинены на 0.0220 и 0.0011 Å, а связь N₍₁₎-C_(8a) укорочена на 0.0341 Å по сравнению с аналогичными связями в нейтральной молекуле 6а (табл. 4). Искривленные валентные углы N-C₍₄₎-C_(4a) и сильно удлиненные связи C₍₄₎-C_(4a) в молекулах 6а и КР-6а свидетельствуют о наличии у данных молекул значительной энергии напряжения, понизить которую удастся благодаря элиминированию фрагмента R¹R²N-CN. Удлинение связей C₍₄₎-C_(4a) и C₍₂₎-N₍₃₎ в ряду молекул 6а и КР-6а описывает лишь начальную стадию процесса, завершением которого становится полная диссоциация данных связей.



6а, КР-6а

Т а б л и ц а 4

Рассчитанные методом РМЗ отдельные валентные углы (ω) и длины связей (l) в молекулах пиридопиримидина 6а и его катион-радикала КР-6а

Угол	ω , град.		Связь	l , Å	
	6а	КР-6а		6а	КР-6а
C _(4a) -C ₍₄₎ -N	127.7	127.9	N ₍₁₎ -C _(8a)	1.3651	1.3310
N ₍₃₎ -C ₍₄₎ -N	111.8	111.1	C ₍₂₎ -N ₍₃₎	1.3677	1.3688
			C ₍₄₎ -C _(4a)	1.4223	1.4443

Синтезированные пиридопиримидины 3 и 6а-і представляют собой белые кристаллические соединения, плохо растворимые в воде и неполярных органических растворителях. Более высокая температура плавления соединений 6f,g обусловлена наличием в их молекулах карбамидных групп, способных образовывать водородные связи.

Исследование показало, что конденсация этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты с морфолин-4-карбоксамидом и последующие реакции 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-она с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами позволяют получать с высоким выходом разнообразные производные 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.

Геометрию молекул пиридопиримидина **6a** и его катион-радикала КР-**6a** рассчитывали полуэмпирическим методом PM3, входящим в пакет программ HyperChem [12]. Все расчеты проводили с полной оптимизацией геометрических параметров.

В работе использован кетоэфир **1** компании Acros. Метод получения соединения **2** описан в работе [13].

7-Бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-он (3). К перемешиваемому раствору NaOEt, полученному из 3.5 г (0.15 моль) Na и 200 мл абсолютного этанола, добавляют небольшими порциями 24.8 г (0.15 моль) гидрохлорида соединения **2**, а затем по каплям 35.5 г (0.148 моль) кетоэфира **1**. Реакционную смесь кипятят 3 ч, после чего 100 мл этанола отгоняют в вакууме. К оставшемуся раствору добавляют гидрохлорид аммония до насыщения, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе, перекристаллизовывают из этилацетата.

4-Амино-7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидины 6a-i (общая методика). К охлажденной до -40 °С суспензии 2.36 г (10 ммоль) соединения **3** и 4 г (30 ммоль) K_2CO_3 в 150 мл сухого хлористого метилена при перемешивании добавляют по каплям 3.28 г (12 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида, после чего температуру реакционной смеси медленно доводят до комнатной. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем выливают в 200 мл воды. Органический слой отделяют, сушат Na_2SO_4 и хроматографируют на короткой колонке, заполненной силикагелем. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 150 мл сухого диоксана. К раствору добавляют 4 г (30 ммоль) K_2CO_3 и 15 ммоль соответствующего амина, кипятят 2 ч, охлаждают и выливают в 300 мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат Na_2SO_4 и хроматографируют на короткой колонке, заполненной силикагелем. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этилацетата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. J. Bridges, *Chem. Rev.*, **101**, 2541 (2001).
2. H. Daub, K. Specht, A. Ullrich, *Nat. Rev., Drug Discov.*, **3**, 1001 (2004).
3. G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. D. H. Showalter, *Curr. Org. Chem.*, **4**, 679 (2000).
4. T. J. Connolly, M. Matchett, K. Sarma, *Org. Process Res. & Dev.*, **9**, 80 (2005).
5. G. Wollein, R. Troschute, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 1195 (2002).
6. J. Audoux, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron*, **60**, 4107 (2004).
7. W. J. Irwin, D. G. Wibberley, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **10**, 149 (1969).
8. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Pergamon, Oxford, 1984, vol. 3, p. 199.
9. J. H. Maguire, R. L. McKee, *J. Org. Chem.*, **39**, 3434 (1974).
10. J. Reiter, E. Rivo, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1497 (1988).
11. S. Sarkar, *Synlett*, 390 (2004).
12. HyperChem version 6.03, Hypercube Inc., 2000.
13. M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.*, **57**, 2497 (1992).

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

Поступило 10.03.2006

^aРоссийский государственный аграрный
университет – МСХА им. К. А. Тимирязева,
Москва 127550
e-mail: dimlorg@timacad.ru