

УДК 547.859

СИНТЕЗ 7-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ТЕТРАГИДРОПИРИДОПИРИМИДИНОВ

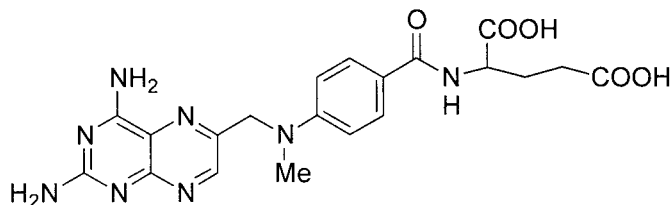
А.Ю. КУЗНЕЦОВ, Н.А. НАМ, С.В. ЧАПЫШЕВ*

(Кафедра органической химии)

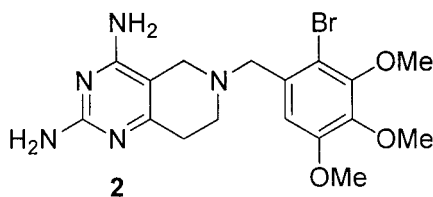
С целью выхода к новым биологически активным соединениям разработан метод синтеза 7-арилметилзамещенных производных 4-амино-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо [3,4-d] пиримидина.

Аминозамещенные производные пиридо[с ϵ]пиримидинов проявляют высокую биологическую активность, в частности, эффективно ингибируют дегидрофолатредуктазу, вызывая гибель многих патогенных

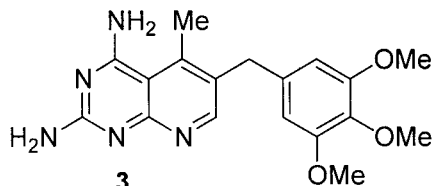
микроорганизмов [5, 6]. Среди таких соединений особенно активными являются разнообразные структурные аналоги метотрексата (1), например, пиридо[с2]пиримидины 2 и 3 (пиритрексим) [3, 4].



1 Метотрексат



2



3

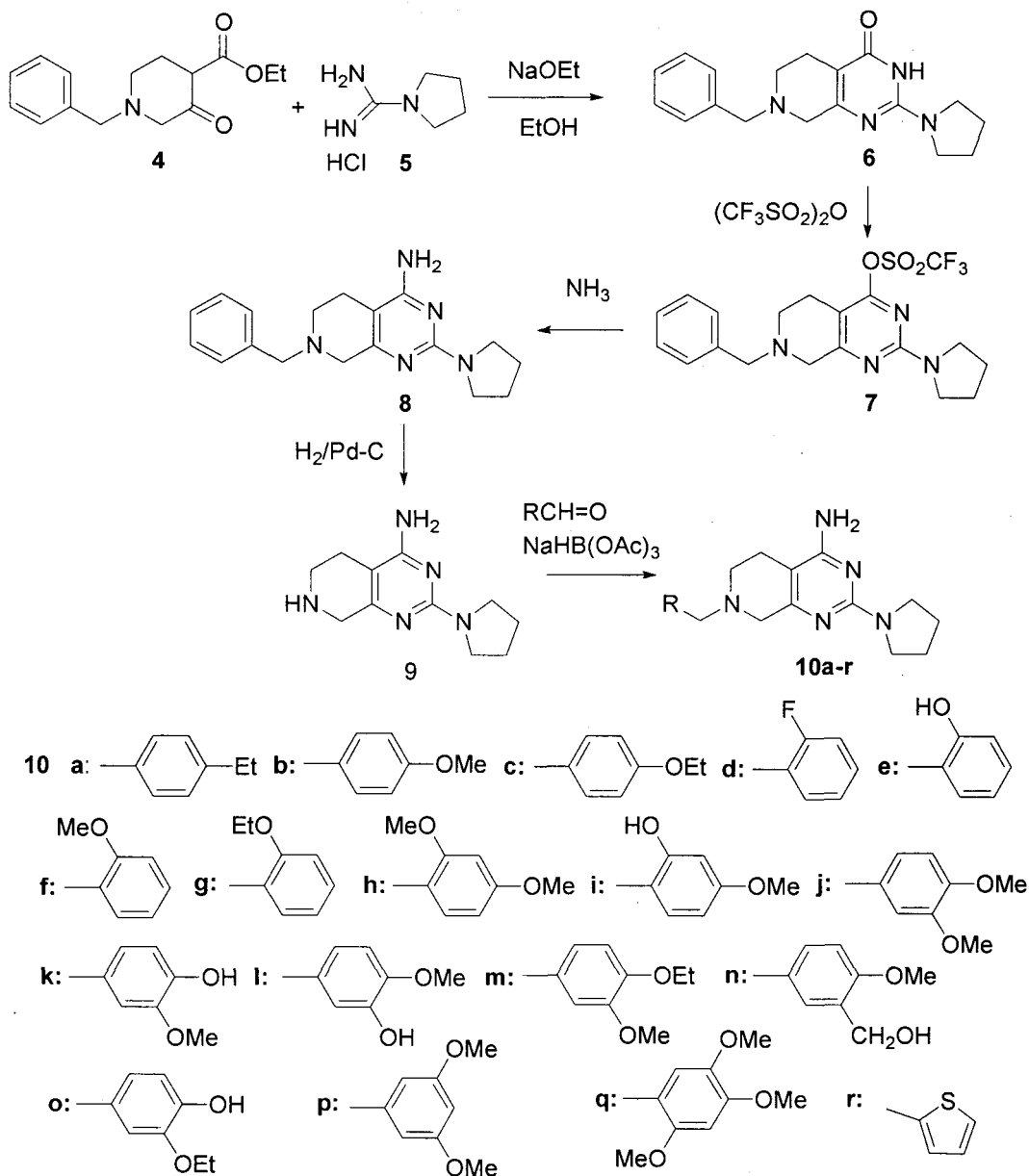
Пиритрексим

В предыдущей работе мы показали, что удобным методом синтеза производных пиридо[3,4-й]пиримидина является реакция конденсации 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата (4) с мор-

фолин-4-карбоксамидином, позволяющая получать с высоким выходом 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4- π]пиримидин-4-он [1]. В настоящей работе нами изучена конденсация

* Институт проблем химической физики РАН.

кетозефира **4** с пирролидин-1-кар- мидинов **10a-r**, являющихся струк- боксамидином (5) и разработан ме- турными аналогами соединений год получения пиридо[3,4-(^)]пири- 2 и 3.



Кипячение спиртового раствора эквивалентов этилата натрия в те- кетозефира **4** с эквимольным коли- чение 3 ч приводило к образованию чеством амидина **5** в присутствии 3 нового соединения. Согласно данным

элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (см. табл. 1-4) полученным новым соединением является 7-бензил-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-с ϵ]пиримидин-4-он (6), выход которого составил 73%.

Реакцию соединения 6 с трифторметансульфоновым ангидридом проводили в растворе пиридина при -20°C , получая трифлатное производное 7 с выходом 55%. Длительное нагревание (12 ч, 100°C) трифлата 7 в смеси диметилформамида с водным раствором аммиака давало амин 8 с выходом 67%. Гидрирование полученного амина 8 в растворе метанола в присутствии суспензии палладия на угле удаляло бензильный заместитель, давая диамин 9 с выходом 80%. Последний легко вступал в реакции восстановления альдегидами в присутствии триацетоксиборгидрида натрия, образуя соединения 10а-г с выходом 71-79%.

Состав и строение новых соединений 8, 9 и 10а-г подтверждены данными элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спек-

рометрии (см. табл. 1-4). Общими в спектрах ПМР соединений 8 и 10а-г являются сигналы аминогрупп при 5.90 м.д. и метиленовых протонов пиперидинового и пирролидинового циклов при 1.8, 2.5, 2.6, 3.4 и 3.7 м.д. (см. табл. 4). В спектрах ПМР соединений 6, 8 и 10а-г наблюдаются также общие сигналы метиленовых протонов 7-арилметильных заместителей при 3.2 м.д. (см. табл. 4).

Интересную информацию о свойствах соединений 6, 8, 9 и 10а-г предоставляют данные масс-спектрометрии. Наличие в масс-спектрах интенсивных пиков молекулярных ионов ($1/1_{\text{н}} = 100\%$) на фоне небольшого числа фрагментарных ионов указывает на высокую стабильность соединений 6, 8 и 10а-г к действию электронного удара (см. табл. 3). При этом масс-спектры всех соединений 6, 8 и 10а-г содержат общие пики ионов с массой 212, 191 и 162, что свидетельствует о единой для данных соединений схемы распада, включающей первичное отщепление 7-арилметильного заместителя и последующий распад пиперидинового цикла (схема 1). Данная схема

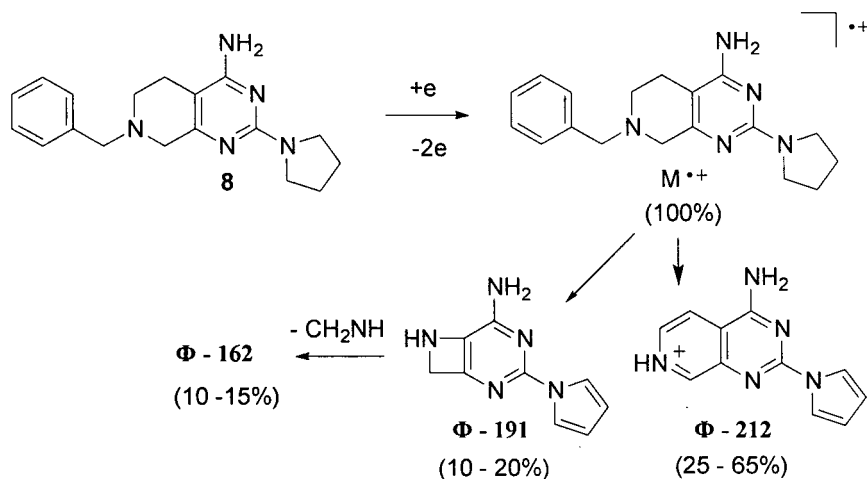


Схема 1.

распада принципиально отличается от распада ранее нами изученных 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-й]пиримидинов, имевших объемные заместители в положении 4 [1]. Основное направление фрагментации последних, как правило, включало первичный распад пиримидинового цикла с элиминированием фрагментов R-CN. Очевидно, сильный электронодонорный пирролидиновый заместитель в положении 2 соединений **6**, **8** и **10a-г** существенно повышает связывающую электронную плотность в их пиримидиновом кольце, направляя реакцию фрагментации по пути первичного разложения пиперидинового цикла.

Проведенное исследование показало, что конденсация 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата с пирролидин-1-карбоксамидином позволяет получать с хорошим выходом 7-бензил-2-пирролидин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Я-пиридо[3,4-й]пиримидин-4-он, который может использоваться в качестве ключевого исходного соединения в синтезе разнообразных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-сξ]пиримидина.

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе Spesord M-80, спектры ПМР — на приборе Bruker AMX-400 (400 МГц) с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT-90 при энергии ионизации 70 эВ. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L₄₀/100. Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

В работе использовался кетозфир **4** компании Acros. Метод получения амидина **5** описан в [2].

7-бензил-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-ξ]пиримидин-4-он (6). К перемешиваемому раствору NaOEt, полученному из 7,0 г (0,30 моль) Na и 300 мл абсолютного этанола, добавляли небольшими порциями 22,4 г (0,15 моль) гидрохлорид амидина **5**, а затем по каплям 35,5 г (0,148 моль) кетозфир **4**. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрохлорида аммония. Нерастворимый в водном растворе продукт отфильтровывали, промывали водой, метанолом, затем эфиром и сушили на воздухе.

4-Амино-7-бензил-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-(1)]пиримидин (8). К охлажденной до —20° С перемешиваемой суспензии 5,58 г (18 ммоль) соединения **6** в 50 мл пиридина добавляли по каплям 4,92 г (12 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида, после чего температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем выливали в воду (500 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход трифлата **7** составил 4 г (53%). Полученный трифлат растворяли в 20 мл диметилформамида и к полученному раствору добавляли 6,7 г (50 ммоль) K₂CO₃ и 5 мл 25% водного раствора аммиака. Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 12 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (200 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (2 порции по 200 мл), экстракт сушили над Na₂SO₄, после чего растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

4-Амино-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-с2]пиримидин (9). В содержащий 0,7 г суспензии 10% палладия на угле раствор 15,45 г (50 ммоль) соединения 8 в 300 мл метанола подавали под давлением 3 атм при 50°C водород. После потребления рассчитанного количества водорода (50 ммоль) раствор отделяли фильтрованием от катализатора и упаривали при пониженном давлении на 80%. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме.

4-Амино-7-ариметил-2-пирролидин-1-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-(£)пиримидины (10а-г). К раствору 2 ммоль соединения 9 в 10 мл сухого дихлорметана добавляли 2,6 ммоль альдегида, 1 мл (8 ммоль) три-

этиламина и 3 капли уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли небольшими порциями 1,25 г (6 ммоль) NaNH_2 (OAc)₃ и оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще 48 ч. После этого реакцию останавливали, добавляя к ней 20 мл насыщенного водного раствора Na_2CO_3 . Продукт экстрагировали дихлорметаном (2 порциями по 20 мл), экстракт промывали насыщенным раствором CaCl_2 и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента систему этилацетат/гексан, 1/3.

Свойства соединений 6, 8, 9 и 10а-г приведены в табл. 1-4.

Таблица 1

Характеристики соединений 6, 8, 9 и 10а-г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл. °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
6	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$	69.91	2.29	17.79	228-230	73
		69.65	7.14	18.05		
8	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5$	70.05	7.37	22.58	164-165	67
		69.87	7.49	22.63		
9	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5$	60.46	7.68	31.86	148-150	80
		60.25	7.77	31.93		
10а	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5$	71.34	8.14	20.52	175-176	78
		71.18	8.06	20.75		
10b	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$	67.48	7.64	20.41	198-200	75
		67.23	7.42	20.63		
10с	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$	68.21	7.91	19.59	147-148	71
		67.96	7.70	19.81		
10d	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5$	66.28	6.82	21.04	190-191	74
		66.03	6.77	21.39		
10e	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$	66.71	7.22	21.25	165-166	73
		66.44	7.12	21.52		
10f	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$	67.48	7.56	20.48	157-158	76
		67.23	7.42	20.63		
10g	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$	68.18	7.82	19.62	155-156	72
		67.96	7.70	19.81		
10h	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$	65.26	7.48	18.86	153-154	78
		65.02	7.36	19.03		
10i	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	64.46	7.30	19.54	199-200	76
		64.20	7.09	19.70		

Продолжение табл. 1

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. °С	Выход, %
		С	Н	N		
10j	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂	65.27	7.51	18.86	163–164	79
		65.02	7.36	19.03		
10k	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂	64.36	7.32	19.48	189–190	73
		64.20	7.09	19.70		
10l	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂	64.47	7.30	19.45	192–193	75
		64.20	7.09	18.70		
10m	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₂	65.94	7.83	17.96	159–160	74
		65.77	7.62	18.26		
10n	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂	65.28	7.52	18.78	116–117	77
		65.02	7.36	19.03		
10o	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂	65.24	7.58	18.81	205–207	75
		65.02	7.36	19.03		
10p	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₂	65.30	7.54	18.78	140–141	76
		65.02	7.36	19.03		
10q	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₃	63.38	7.48	17.26	170–171	78
		63.14	7.32	17.53		
10r	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ S	61.18	6.92	21.96	168–169	71
		60.92	6.71	22.20		

Таблица 2

ИК спектры (КВг, ν, см⁻¹) соединений 6, 8, 9 и 10а-г

Соединение	ОН	NH	СН	C=C, C=N
6		3230	3010, 2960, 2850	1610, 1580, 1575, 1545
8		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1590, 1575, 1540
9		3350, 3240, 3230, 1675	3005, 2965, 2850	1595, 1580, 1545
10a		3355, 3220, 1670	3010, 2965, 2850	1585, 1570, 1540
10b		3355, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10c		3355, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1580, 1560, 1540
10d		3355, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10e	3470	3350, 3220, 1670	3010, 2960, 2850	1600, 1580, 1560, 1540
10f		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10g		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10h		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10i	3470	3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1580, 1555, 1540
10j		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10k	3485	3350, 3220, 1670	3010, 2960, 2850	1590, 1565, 1545
10l	3470	3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10m		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10n	3495	3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10o	3485	3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1590, 1565, 1545
10p		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10q		3350, 3220, 1675	3010, 2960, 2850	1600, 1585, 1560, 1540
10r		3350, 3220, 1675	3005, 2965, 2850	1590, 1580, 1560, 1540

Масс-спектры соединений 6, 8, 9 и 10а-г

Соединение	M/z, (относительная интенсивность, %)
6	310 (100) [M] ⁺ , 192 (30)
8	309 (100) [M] ⁺ , 212 (25), 191(10), 162 (10)
9	219 (25) [M] ⁺ , 191(15), 156 (100), 79 (50)
10a	337 (100) [M] ⁺ , 212 (35), 162 (10), 83 (25)
10b	339 (100) [M] ⁺ , 212 (55), 162 (5)
10c	353 (100) [M] ⁺ , 212 (35), 151 (5), 107(5)
10d	327 (100) [M] ⁺ , 212 (40), 191 (30), 162 (15)
10e	325 (100) [M] ⁺ , 212 (65), 191 (15), 162 (5), 107 (5)
10f	339 (100) [M] ⁺ , 212 (30), 191 (15)
10g	353 (100) [M] ⁺ , 212 (40), 191 (15), 162 (5)
10h	369 (100) [M] ⁺ , 212 (25), 167 (20), 151 (15), 137 (5)
10i	355 (50) [M] ⁺ , 221 (65), 212 (100), 191 (20), 162 (15), 151 (5), 137 (25)
10j	369 (100) [M] ⁺ , 212 (20), 191 (5), 162 (5), 151 (5)
10k	355 (100) [M] ⁺ , 212 (35), 162 (5), 137 (20)
10l	355 (100) [M] ⁺ , 212 (35), 162 (5)
10m	383 (100) [M] ⁺ , 212 (15), 181 (5), 137 (5), 79 (5)
10n	369 (100) [M] ⁺ , 212 (20), 167 (10)
10o	369 (100) [M] ⁺ , 212 (15), 151 (10), 79 (5)
10p	369 (100) [M] ⁺ , 212 (20), 151 (10)
10q	399 (100) [M] ⁺ , 212 (20), 198 (5), 181 (20), 167 (40)
10r	316 (100) [M] ⁺ , 212 (55), 191 (15), 162 (5)

Таблица 4

Спектры ПМР соединений 6, 8, 9 и 10а-г

Соединение	δ, м.д. (DMSO-d ₆)							
	5-CH ₂	6-CH ₂	8-CH ₂	Ar-CH ₂ ^a	2-N (CH ₂) ₄		NH ₂	NH
6	2.45	2.60	3.65	3.20	1.83 (4H, уш. с), 3.38 (4H, уш. с)			10.2
8	2.45	2.60	3.65	3.20	1.83 (4H, уш. с), 3.38 (4H, уш. с)		5.90	
9	2.30	2.60	3.65		1.83 (4H, уш. с), 3.38 (4H, уш. с)		6.10	5.6
10	2.45	2.60	3.65	3.20	1.83 (4H, уш. с), 3.38 (4H, уш. с)		5.90	

^a Сигналы протонов фрагмента Ar: **6**: 7.25 (3H, м, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.32 (2H, д, J = 8.5 Гц, 2'-H, 6'-H); **8**: 7.25 (3H, м, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.32 (2H, д, J = 8.5 Гц, 2'-H, 6'-H); **10a**: 1.10 (3H, т, J = 6.5 Гц, Me), 2.60 (2H, м, CH₂), 7.17 (2H, д, J = 8.5 Гц, 3'-H, 5'-H), 7.26 (2H, д, J = 8.5 Гц, 2'-H, 6'-H); **10b**: 3.75 (3H, с, OMe), 6.88 (2H, д, J = 8.5 Гц, 3'-H, 5'-H), 7.26 (2H, д, J = 8.5 Гц, 2'-H, 6'-H); **10c**: 1.35 (3H, т, J = 6.5 Гц, Me), 4.00 (2H, к, J = 6.5 Гц, OCH₂), 6.87 (2H, д, J = 8.5 Гц, 3'-H, 5'-H), 7.24 (2H, д, J = 8.5 Гц, 2'-H, 6'-H); **10d**: 7.15 (2H, м, 6'-H, 4'-H), 7.30 (1H, дд, J_{HH} = 8.5 Гц, J_{FH} = 6.0 Гц, 3'-H), 7.46 (1H, т, J = 8.5 Гц, 5'-H); **10e**: 6.76 (2H, м, 3'-H, 5'-H), 7.13 (2H, м, 4'-H, 6'-H), 10.0 (1H, уш. с, OH); **10f**: 3.80 (3H, с, OMe), 6.91 (1H, т, J = 8.5 Гц, 5'-H), 6.97 (1H, д, J = 8.5 Гц, 3'-H), 7.22 (1H, т, J = 8.5 Гц, 4'-H), 7.35 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H); **10g**: 1.34 (3H, т, J = 6.5 Гц, Me), 4.05 (2H, к, J = 6.5 Гц, OCH₂), 6.90 (1H, т, J = 8.5 Гц, 5'-H), 6.95 (1H, д, J = 8.5 Гц, 3'-H), 7.19 (1H, т, J = 8.5 Гц, 4'-H), 7.35 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H); **10h**: 3.75 (3H, с, OMe), 3.80 (3H, с, OMe), 6.50 (1H, дд, J = 8.5 Гц, J = 1.5 Гц, 5'-H), 6.57 (1H, д, J = 1.5 Гц, 3'-H), 7.25 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H); **10i**: 3.70 (3H, с, OMe), 6.33 (2H, м, 3'-H, 5'-H), 7.00 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H), 10.0 (1H, уш. с, OH); **10j**: 3.75 (6H, с, 2OMe), 6.33 (3H, м, 2'-H, 5'-H, 6'-H); **10k**: 3.80 (3H, с, OMe), 6.80 (2H, с, 5'-H, 6'-H), 6.90 (1H, с, 2'-H), 8.7 (1H, с, OH); **10l**: 3.75 (3H, с, OMe), 6.71 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H), 6.80 (1H, с, 2'-H), 6.85 (1H, д, J = 8.5 Гц, 5'-H), 8.7 (1H, с, OH); **10m**: 1.30 (3H, т, J = 6.5 Гц, Me), 3.75 (3H, с, OMe), 4.00 (2H, к, J = 6.5 Гц, OCH₂), 6.84 (1H, д, J = 8.5 Гц, 5'-H), 6.87 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H), 6.90 (1H, с, 2'-H); **10n**: 3.75 (3H, с, OMe), 4.50 (2H, д, J = 5.5 Гц, CH₂), 4.85 (1H, т, J = 5.5 Гц, OH), 6.80 (1H, д, J = 8.5 Гц, 5'-H), 7.18 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H), 7.38 (1H, с, 2'-H); **10o**: 1.30 (3H, т, J = 6.5 Гц, Me), 4.00 (2H, к, J = 6.5 Гц, OCH₂), 6.71 (2H, с, 5'-H, 6'-H), 6.89 (1H, с, 2'-H), 8.55 (1H, с, OH); **10p**: 3.75 (6H, с, 2OMe), 6.38 (1H, с, 4'-H), 6.54 (2H, с, 2'-H, 6'-H); **10q**: 3.75 (3H, с, OMe), 3.80 (3H, с, OMe), 6.68 (1H, с, 3'-H), 6.96 (1H, с, 6'-H); **10r**: 6.98 (1H, дд, J = 5.4 Гц, J = 4.0 Гц, 4'-H), 7.03 (1H, д, J = 4.0 Гц, 3'-H), 7.41 (1H, д, J = 5.5 Гц, 5'-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Кузнецов А.Ю., Нам Н.А., Чанышев С.В.** // Изв. ТСХА, 2006. Вып. 2. —
2. **Bematowicz M.S., Wu Y., Matsueda G.R.** // J. Org. Chem., 1992, 57 (13), 2497-2502. —
3. **Rosowsky A, Mota C.E., Queener S.F.** // J. Heterocycl. Chem., 1995, 32 (2), 335-340. —
4. **Rosowsky A, Mota C.E., Queener S.F.** // J. Heterocycl. Chem., 1996, 33 (6), 1953-1966. —
5. **Wollein G., Troschute R.** // J. Heterocycl. Chem., 2002, 39 (6), 1195-1200. —
6. Zink M., Lanig H., Troschute R. // Eur. J. Med. Chem, 2004, 9 (12), 1079-1088.

SUMMARY

Pursuing the aim to obtain new biologically active compounds, the synthesis of 7-arylmethyl-substituted derivatives of 4-amino-2-pyrrolidin-1-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]-pyrimidine was developed.