

УДК 547.859

СИНТЕЗ 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТЕТРАГИДРОПИРИДОПИРИМИДИНОВ

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

(Кафедра органической химии)

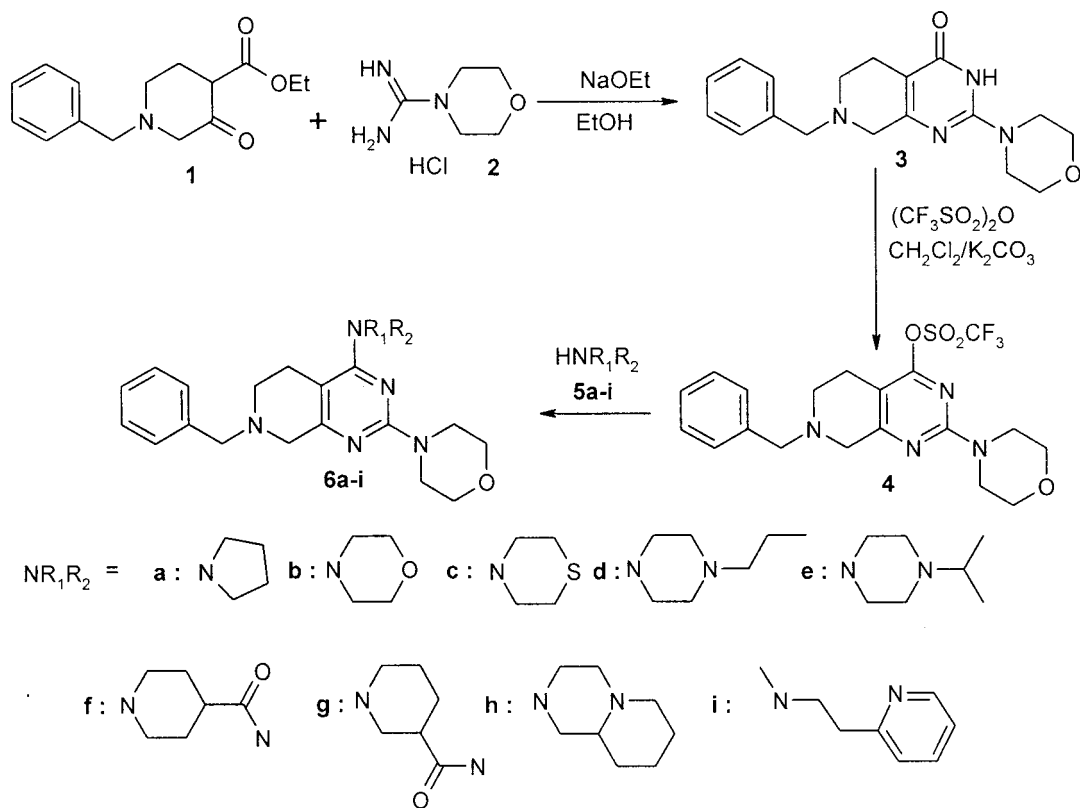
**С целью поиска новых биологически активных соединений был разработан метод синтеза 4-аминозамещенных производных 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.**

Аминозамещенные производные пиридо[3,4-с1]пиримидинов проявляют высокую биологическую активность, в частности, селективно ингибируют тирозинкиназу, полностью подавляя рост многих видов злокачественных опухолей [1, 5, 11]. Отдельные представители данного класса соединений являются антагонистами  $\alpha$ -адренорецепторов и используются в медицине при лечении нервных расстройств [4], а также эффективно ингибируют деятельность дегидрофолатредуктазы, вызывая гибель многих патогенных микроорганизмов [13]. Направление и эффективность биологического действия аминопиридо [3,4-d] пиримидинов во многом зависит от заместителей в их пиридопиримидиновом ядре. Наиболее распространенными методами синтеза пиридо[3,4-а]пиримидинов являются реакции циклизации производных 3-ациламиноизоникотиновой кислоты под действием уксусного ангидрида и затем аммиака [1, 7, 8], а также реакции конденсации 3-аминоизоникотиновой кислоты либо ее эфиров, амидов и нитрилов с муравьиной кислотой, формамидом, цианамидами, амидинами и орто-эфирами

[7~9, 11]. Значительно реже производные пиридо[3,4-ё]пиримидинов получают на основе конденсации эфиров 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты с амидинами [4, 10], синтетический потенциал которой остается во многом нераскрытым.

С целью разработки новых методов синтеза разнообразных производных пиридо[3,4-с1]пиримидинов в настоящей работе изучены конденсация этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты с морфолин-4-карбоксамидином и последующие реакции получаемого 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-й]пиримидин-4-она с трифторметансульфоновым ангидридом и циклическими аминами.

Конденсацию этилового эфира 1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты 1 с эквимольным количеством морфолин-4-карбоксамидином 2 проводили в этиловом спирте при комнатной температуре, используя 3 эквивалента этилата натрия в качестве катализатора. Контроль за реакцией методом ТСХ показал, что реакция полностью завершается за 4 ч, при-



водя к образованию нового соединения. Согласно данным элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1-3) продуктом реакции является 7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Я-пиридо[3,4-с]пиримидин-4-он **3**, выход которого составил 87%.

4-Аминозамещенные производные пиридо[3,4-с]пиримидинов обычно синтезируют в 2 стадии, сначала хлорируя 3Н-пиридо[3,4-с]пиримидин-4-оны с помощью  $\text{SOCl}_2$  либо  $\text{POCl}_3$  и затем замещая атомы хлора в промежуточно получаемых 4-хлорпиридо[3,4-с]пиримидинах на аминогруппы [11]. Другим возможным методом синтеза 4-аминопиридо[3,4-с]пиримидинов могут быть реакции 3Н-пиридо[3,4-с]пиримидин-4-онов с трифторметансуль-

фовым ангидридом и затем с аминами [12].

Реакцию соединения **3** с трифторметансульфовым ангидридом проводили в среде хлористого метилена при  $t -70^\circ\text{C}$ , получая трифлатное производное **4** с выходом 90%. Данное соединение взаимодействовало с аминами **5a-i** при кипячении в диоксане, образуя соединения **6a-i** с выходом 75-85%.

Состав и строение соединений **6a-i** подтверждены данными элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1—3). Общими в спектрах ПМР всех соединений **6a-i** являются сигналы метиленовых протонов пиперидинового цикла и бензильного фрагмента при 2,6; 2,7; 3,65 и 3,3 м.д., восьми протонов морфолинового коль-

Характеристики соединений 3 и ба-і

Соединение	Брутто-формула	C	H	N	Т. пл., °С	Выход, %
<b>3</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,46</u> 66,24	<u>6,96</u> 6,80	<u>16,96</u> 17,17	247–248	87
<b>6a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O	<u>69,87</u> 69,63	<u>7,96</u> 7,70	<u>18,28</u> 18,45	125–126	76
<b>6b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,93</u> 66,81	<u>7,57</u> 7,39	<u>17,54</u> 17,71	147–148	72
<b>6c</b>	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>64,41</u> 64,20	<u>7,29</u> 7,10	<u>16,82</u> 17,02	137–138	70
<b>6d</b>	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O	<u>69,02</u> 68,78	<u>8,48</u> 8,31	<u>18,98</u> 19,25	107–108	69
<b>6e</b>	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O	<u>68,94</u> 68,78	<u>8,54</u> 8,31	<u>19,02</u> 19,25	128–129	71
<b>6f</b>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,26</u> 66,03	<u>7,51</u> 7,39	<u>19,06</u> 19,25	190–191	74
<b>6g</b>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,28</u> 66,03	<u>7,57</u> 7,39	<u>18,96</u> 19,25	177–178	73
<b>6h</b>	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O	<u>69,82</u> 69,61	<u>8,31</u> 8,09	<u>18,46</u> 18,73	101–102	70
<b>6i</b>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O	<u>70,52</u> 70,24	<u>7,43</u> 7,25	<u>18,78</u> 18,90	103–104	67

Примечание. В числителе — найдено, %, в знаменателе — вычислено, %.

Таблица 2

ИК и масс-спектры соединений 3 и ба-і

Соединение	ИК спектр (KBr), $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)
<b>3</b>	3380 (NH), 1725 (C=O), 1610, 1585, 1574, 1545 (C=N, C=C)	326 (100) [M] <sup>+</sup> , 298 (5), 271 (7), 270 (8), 176 (7), 149 (15), 122 (10)
<b>6a</b>	1590, 1575, 1535 (C=N, C=C)	379 (100) [M] <sup>+</sup> , 282 (5), 236 (7), 213 (5), 187 (7)
<b>6b</b>	1590, 1575, 1535 (C=N, C=C)	395 (100) [M] <sup>+</sup> , 277 (14), 187 (5)
<b>6c</b>	1588, 1573, 1540 (C=N, C=C)	411 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (10)
<b>6d</b>	1585, 1570, 1535 (C=N, C=C)	436 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (12), 163 (5)
<b>6e</b>	1585, 1572, 1535 (C=N, C=C)	436 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (15), 163 (17)
<b>6f</b>	3350, 3180 (NH), 1725 (C=O), 1645, 1620 (NH), 1585, 1570, 1530 (C=N, C=C)	436 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (5)
<b>6g</b>	3345, 3175 (NH), 1730 (C=O), 1640, 1615 (NH), 1585, 1570, 1530 (C=N, C=C)	436 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (17), 163 (8)
<b>6h</b>	1585, 1570, 1535 (C=N, C=C)	448 (100) [M] <sup>+</sup> , 256 (7), 187 (7), 163 (8)
<b>6i</b>	1590, 1585, 1570, 1540, 1530 (C=N, C=C)	444 (100) [M] <sup>+</sup> , 187 (8), 176 (12), 106 (8)

да при 3,5, 3,6 м.д. и пяти ароматических протонов фенильного кольца при 7,35 м.д. (табл. 3), типичные для всех производных 7-бензил-

5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-й]пиримидина [4]. Интересную информацию о свойствах соединений ба-і предоставляют данные масс-спект-

## Спектры ПМР соединений 3 и ба-і

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.д., $J$ (Гц)					
	5-CH <sub>2</sub>	6-CH <sub>2</sub>	8-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	2-N (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
<b>3</b>	2,58 уш. с	2,68 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	12,0 (1H, уш. с)
<b>6a</b>	2,58 уш. с	2,68 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	1,65 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 3,40 (4H, уш. с, NCH <sub>2</sub> )
<b>6b</b>	2,58 уш. с	2,68 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	3,20 (4H, м, NCH <sub>2</sub> ); 3,60 (4H, уш. с, OCH <sub>2</sub> )
<b>6c</b>	2,65 уш. с	2,70 уш. с	3,7 с	3,28 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	2,60 (4H, уш. с, SCH <sub>2</sub> ); 3,50 (4H, уш. с, NCH <sub>2</sub> )
<b>6d</b>	2,72 уш. с	2,72 уш. с	3,7 с	3,28 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	0,9 (3H, т, $J = 7,1$ , CH <sub>3</sub> ); 1,50 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,30 (2H, уш. с, NCH <sub>2</sub> ); 2,48 (4H, м, NCH <sub>2</sub> ); 3,40 (4H, уш. с, NCH <sub>2</sub> )
<b>6e</b>	2,63 уш. с	2,70 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	0,95 (6H, д, $J = 6,4$ , CH <sub>3</sub> ); 2,40 (4H, уш. с, NCH <sub>2</sub> ); 2,60 (1H, м, NCH); 3,20 (4H, уш. с, NCH <sub>2</sub> )
<b>6f</b>	2,64 уш. с	2,70 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	1,54 (2H, м, $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 1,70 (2H, м, $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 2,40 (1H, м, $\gamma$ -CH); 2,70 (4H, т, $J = 6,2$ , NCH <sub>2</sub> ); 3,72 (4H, т, $J = 6,3$ , NCH <sub>2</sub> ); 6,74 и 7,14 (2H, уш. с, CONH <sub>2</sub> )
<b>6g</b>	2,72 уш. с	2,72 уш. с	3,7 с	3,30 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	1,50 (2H, м, $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 1,65 (2H, м, $\gamma$ -CH <sub>2</sub> ); 1,70 (2H, м, $\beta$ -CH <sub>2</sub> ); 2,45 (1H, м, $\beta$ -CH); 2,98 (4H, т, $J = 6,2$ , NCH <sub>2</sub> ); 3,72 (4H, т, $J = 6,2$ , NCH <sub>2</sub> ); 5,15 и 5,92 (2H, уш. с, CONH <sub>2</sub> )
<b>6h</b>	2,64 уш. с	2,70 уш. с	3,7 с	3,35 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	1,0-2,1 (9H, м, CH, CH <sub>2</sub> ); 2,15 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 2,70 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 2,90 и 3,45 (2H, д, $J = 6,2$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>6i</b>	2,60 уш. с	2,68 уш. с	3,7 с	3,45 (2H, с); 7,2-7,4 (5H, м)	3,6 (8H, м)	2,38 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 2,95 (2H, т, $J = 6,5$ , CH <sub>2</sub> ); 3,58 (2H, м, NCH <sub>2</sub> ); 7,18 (2H, м, $\beta$ -H пиридина); 7,65 (1H, м, $\gamma$ -H пиридина); 8,00 (1H, д, $J = 4,8$ , $\alpha$ -H пиридина)

рометрии. Наличие в масс-спектрах интенсивных пиков молекулярных ионов ( $1/1_0 = 100\%$ ) на фоне небольшого числа слабых по интенсивности (<20%) пиков фрагментарных ионов указывает на значительную стабильность соединений **ба-і** к действию электронного удара (табл. 2). При этом одним из наиболее интенсивных пиков в масс-спектрах всех соединений **ба-і** является пик иона

с массой 187, что свидетельствует о единой для данных соединений схеме распада, продуктом которой является ион, не содержащий фрагмент NIVR<sup>2</sup>. Анализ масс-спектров (табл. 2) показывает, что 1-я стадия процесса фрагментации соединений **ба-і** включает элиминирование их молекулярными ионами фрагментов R<sup>1</sup>N-CN с образованием ионов Ф<sub>1</sub>, которые далее претерпевают эли-

минирование бензильного заместителя и дегидрирование, образуя относительно стабильные ионы Ф-187 (схема 1).

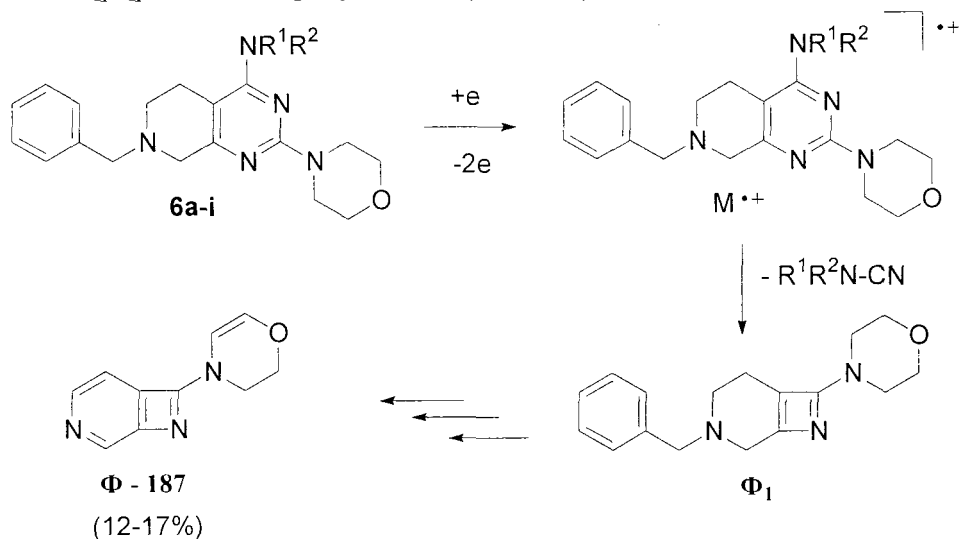
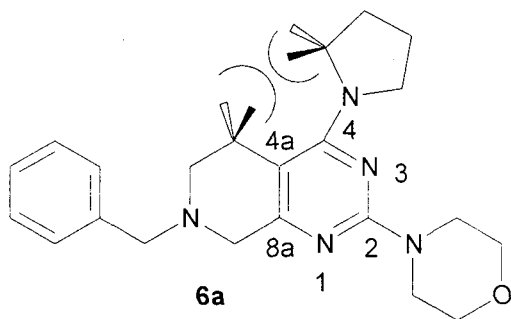


Схема 1

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, 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 (рис. 1). Еще заметнее эти эффекты проявляются в молекуле катион-радикала **КР-6a**, 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 0,0322 Å по сравнению с аналогичными связями в нейтральной молекуле **6a** (рис. 1). Искаженные валентные углы  $N-C_{(4)}-C_{(4a)}$  и сильно удлиненные связи  $C_{(4)}-C_{(4a)}$  в молекулах **6a** и **КР-6a** свидетельствуют о наличии у данных молекул значительной энергии

напряжения, понизить которую как раз и удастся благодаря элиминированию фрагмента  $R^1R^2N-CN$ . Удлинение связей  $C_{(4)}-C_{(4a)}$  и  $C_{(2)}-N_{(3)}$  в ряду молекул **6a** и **КР-6a** описывает лишь начальную стадию процесса, завершением которого становится полная диссоциация данных связей. Синтезированные пиридопиримидины **3** и **6a-i** представляют собой белые кристаллические соединения, плохо растворимые в воде и неполярных органических растворителях. Более высокая температура плавления соединений **6f** и **6g** обусловлена наличием в их молекулах карбамидных групп, способных образовывать водородные связи.

Проведенное 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-3Я-пири до [3,4-d] пиридин-4-она с трифторметансульфоновым ангидридом и



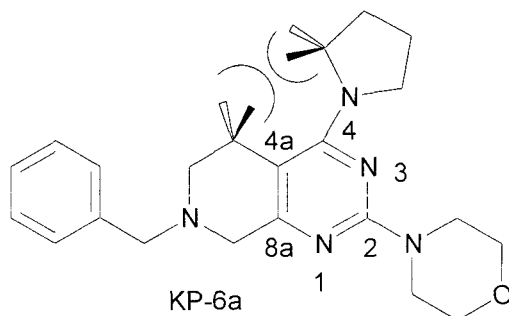
$$C_{(4a)} - C_{(4)} - N = 127.7^\circ$$

$$N_{(3)} - C_{(4)} - N = 111.8^\circ$$

$$N_{(1)} - C_{(8a)} = 1.3651 \text{ \AA}$$

$$C_{(2)} - N_{(3)} = 1.3677 \text{ \AA}$$

$$C_{(4)} - C_{(4a)} = 1.4223 \text{ \AA}$$



$$C_{(4a)} - C_{(4)} - N = 127.9^\circ$$

$$N_{(3)} - C_{(4)} - N = 111.1^\circ$$

$$N_{(1)} - C_{(8a)} = 1.3310 \text{ \AA}$$

$$C_{(2)} - N_{(3)} = 1.3688 \text{ \AA}$$

$$C_{(4)} - C_{(4a)} = 1.4443 \text{ \AA}$$

Рис. 1. Рассчитанные методом РМЗ отдельные валентные углы и длины связей в молекулах пиридопиримидина **6a** и его катион-радикала КР-**6a**

аминами могут успешно использоваться для синтеза разнообразных диаминозамещенных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-с1]пиримидина.

### Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе Specord 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  $L_{4U/100}$ . Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

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

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

**7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[Э,4-(1)пиримидин-4-он (3).** К перемешиваемому раствору NaOEt, полученного из 3,5 г (0,15 моль) Na и 200 мл абсолютного этанола, добавляли небольшими порциями 24,8 г (0,15 моль) гидрохлорид соединения **2**, а затем по каплям 35,5 г (0,148 моль) кетоэфир **1**. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч при перемешивании, после чего 100 мл этанола отгоняли при пониженном давлении. **К** оставшемуся раствору добавляли гидрохлорид аммония до насыщения, выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Продукт перекристаллизовывали из этанола.

**4-Амино-7-бензил-2-морфолин-4-ил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-с1]пиримидины (6a-i).** К охлажденной до  $-70^\circ \text{C}$  перемешиваемой су-

пензии 2,36 г (10 ммоль) соединения 3 и 4 г (30 ммоль)  $K_2CO_3$  в 150 мл сухого хлористого метилена добавляли по каплям 3,28 г (12 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида, после чего температуру реакционной смеси медленно доводили до комнатной. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в воду (200 мл). Органический слой отделяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и хроматографировали на короткой колонке, заполненной силикагелем. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в 150 мл сухого диоксана. К раствору добавляли 4 г (30 ммоль)  $K_2CO_3$  и соответствующий амин (15 ммоль), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего охлаждали и выливали в воду (300 мл). Органический продукт экстрагировали хлористым метилом, сушили над  $Na_2SO_4$  и хроматографировали на колонке. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток сушили на воздухе и прекристаллизовывали из этилацетата.

Свойства соединений 3 и ба-і приведены в табл. 1-3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Audoux J., Pie N., Turck A., Queguiner G. // *Tetrahedron*, 2004. 60 (18). 4107-4123. — 2. Bernatowicz M.S., Wu Y., Matsueda G.R. // *J. Org. Chem.*, 1992. 57 (13). 2497-2502. — 3. Bridges A.J. // *Chem. Rev.* 2001. 101 (8). 2541-2572. — 4. Connolly T.J., Matchett M., Sarma K. // *Organic Process Research & Development*, 2005. 9 (1). 80-87. — 5. Daub H., Specht K., Ullrich A. // *Nature Reviews, Drug Discov.*, 2004. 3 (2). 1001-1010. — 6. HyperChem version 6.03, Hypercube Inc., 2000. — 7. Irwin W.J., Wibberley D.G. // *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1969. 10. 149-198. — 8. Lunt E., Newton C.G. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky A.R., Pergamon, Oxford, 1984. Vol. 3. PP. 199—232. — 9. Maguire J.H., McKee R.L. // *J. Org. Chem.*, 1974. 39 (23). 3434-3435. — 10. Reiter J., Rivo E. // *J. Heterocycl. Chem.*, 1988. 25 (5). 1497-1502. — 11. Rewcastle G.W., Denny W.A., Showalter H.D.H. // *Current Organic Chemistry*, 2000. 4 (7). 679-706. — 12. Sarkar S. // *Synlett.*, 2004, (2), 390-391. — 13. Wollein G., Troschute R. // *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, 39 (6), 1195-1200.

Статья поступила  
21 февраля 2006 г.

#### SUMMARY

In order to find new biologically active compounds a method of synthesis of 4-aminosubstituted derivatives of 7-benzyl-2-morpholine-4-yl-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d] pyrimidine were worked out.