

УДК 547.859

СИНТЕЗ 2-ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДОПИРИМИДИНОВ

А.Ю. КУЗНЕЦОВ, С.В. ЧАПЫШЕВ, Н.Л. НАМ

(Кафедра органической химии)

С целью выхода к новым биологически активным соединениям разработан метод синтеза 2-пиридилзамещенных производных 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- α]пиримидина.

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

гидро-3Я-пиридо[3,4- β]пиримидин-4-онов 3а-с с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами.

Кипячение спиртового раствора кетоэфира 1 с эквимолярным количеством амидина 2а-с в присутствии трех эквивалентов этилата натрия в течение 3 ч приводило к образованию новых соединений. Согласно данным элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1-3) образующимися соединениями являются 7-бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4- α]пиримидин-4-оны (3а-с), выход которых составил 71-76%.

Полученные пиридопиримидины 3а-с представляют собой перспективные исходные соединения для синтеза разнообразных производных 7-бензил-2-пиридин-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- α]пиримидина. Так, последовательные реакции соединений 3а-с с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами позволили нам получить 4-амино-7-бензил-2-пиридин-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- α]пиримидины 5а-г с высоким выходом.

Состав и строение новых соединений 5а-г подтверждены данными элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектромет-

Таблица 1

Характеристики соединений 3а-с и 5а-ф

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3а	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,51	5,84	17,38	149–150	71
		71,68	5,70	17,60		
3b	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,48	5,93	17,44	232–234	76
		71,68	5,70	17,60		
3с	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	71,46	5,87	17,46	210–211	72
		71,68	5,70	17,60		
5а	C ₂₃ H ₂₅ N ₅	74,12	6,99	18,89	197–199	75
		74,36	6,78	18,85		
5b	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O	71,04	6,73	18,14	163–164	74
		71,29	6,50	18,07		
5с	C ₂₅ H ₃₀ N ₆	72,31	7,44	20,25	139–140	71
		72,43	7,29	20,27		
5d	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O	73,93	6,47	16,13	146–148	69
		74,12	6,22	16,01		
5е	C ₂₇ H ₂₈ N ₆	74,01	6,70	19,29	128–129	70
		74,29	6,46	19,25		
5f	C ₂₃ H ₂₇ N ₅	73,71	7,34	18,95	91–92	68
		73,96	7,28	18,75		

Таблица 2

ИК и масс-спектры соединений 3а-с и 5а-ф

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

рии (см. табл. 1-3). Общими в спектрах ПМР всех соединений 5а-ф являются сигналы метиленовых протонов пиперидинового цикла и бензильного фрагмента при 2.8 (т, $J = 7.5$ Гц, 5-Н), 2.9 (т, $J = 7.5$ Гц,

6-Н), 3.7 (с, 8-Н), 3.3-3.5 м.д. (CH₂Ph) и пяти ароматических протонов фенильного кольца при 7.2-7.4 м.д. (см. табл. 3), типичные для всех производных 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- α]пиримидина [1,

Спектры ПМР соединений 3a-c и 5a-f

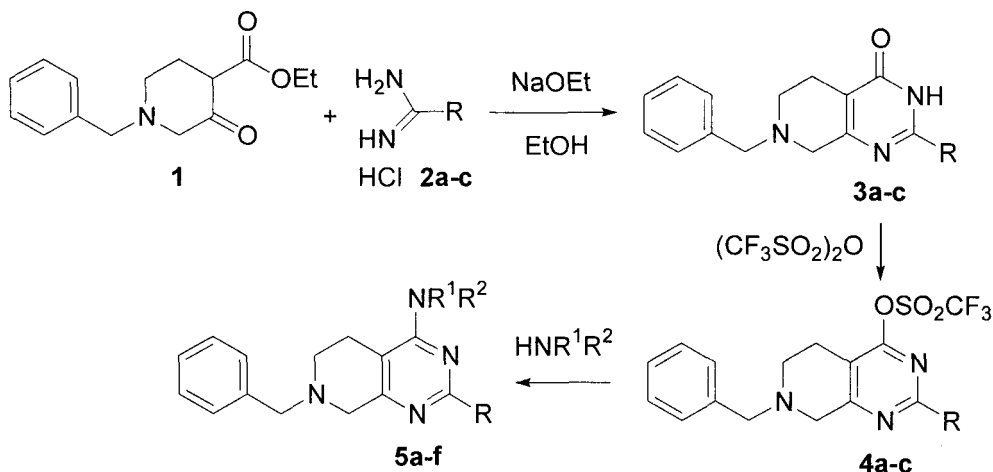
Соединение	δ, м.д. (DMSO-d ₆)					
	5-CH ₂	6-CH ₂	8-CH ₂	PhCH ₂	Py	NH
3a	2.75 с	2.75 с	3.75 с	3.30 с 7.30 м	8.74 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.30 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 8.05 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.65 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	11.8
3b	2.75 с	2.75 с	3.70 с	3.30 с 7.30 м	9.20 (1H, с, 2'-H), 8.70 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.36 (1H, д, J = 8 Гц, 4'-H), 7.52 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	12.7
3c	2.78 с	2.78 с	3.70 с	3.30 с 7.30 м	8.78 (2H, д, J = 5 Гц, 2'-и 6'-H), 8.05 (2H, д, J = 5 Гц, 3'-и 5'-H)	12.7
5a ^a	2.74 т J = 7.5 Гц	2.84 т J = 7.5 Гц	3.73 с J = 7.5 Гц	3.32 с 7.30 м	8.68 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.25 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 7.86 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.42 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	
5b ^a	2.82 т J = 7.5 Гц	2.92 т J = 7.5 Гц	3.73 с	3.50 с 7.30 м	8.70 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.28 (1H, д, 8 Гц, 3'-H), 7.90 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.45 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	
5c ^a	2.82 т J = 7.5 Гц	2.92 т J = 7.5 Гц	3.72 с	3.45 с 7.30 м	8.68 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.28 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 7.90 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.45 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	
5d ^a	2.78 т J = 7.5 Гц	2.88 т J = 7.5 Гц	3.75 с	3.45 с 7.30 м	8.68 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.22 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 7.85 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.35 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	
5e ^a	2.78 т J = 7.5 Гц	2.88 т J = 7.5 Гц	2.69 с	3.50 с 7.30 м	8.68 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.28 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 7.90 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 7.45 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	
5f ^a	2.80 т J = 7.5 Гц	2.90 т J = 7.5 Гц	3.73 с	3.45 с 7.30 м	9.44 (1H, с, 2'-H), 8.66 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H), 8.54 (1H, д, J = 8 Гц, 4'-H), 7.48 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H)	

^aСигналы протонов фрагмента NR¹R² в соединениях 5a-f: 5a: 1.87 (4H, м, CH₂), 3.62 (4H, м, NCH₂); 5b: 3.40 (4H, м, NCH₂), 3.68 (4H, м, OCH₂); 5c: 1.04 (3H, т, J = 7.5 Гц, Me), 2.37 (2H, к, J = 7.5 Гц, CH₂), 3.40 (4H, м, NCH₂), 3.45 (4H, м, NCH₂); 5d: 3.72 (3H, с, OMe), 4.68 (1H, д, J = 7.5 Гц, NCH₂Ph), 6.77 (1H, д, J = 8.5 Гц, 4'-H), 6.95 (1H, д, J = 8.5 Гц, 6'-H), 7.02 (1H, с, 2'-H), 7.25 (2H, м, NH и 5'-H); 5e: 3.05 (2H, т, J = 7.5 Гц, CH₂Ph), 3.20 (3H, с, NMe), 3.68 (3H, т, J = 7.5 Гц, NCH₂), 7.15 (1H, дд, J = 5 и 8 Гц, 5'-H), 7.25 (1H, д, J = 8 Гц, 3'-H), 7.64 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H), 8.48 (1H, д, J = 5 Гц, 6'-H); 5f: 1.10 (6H, т, J = 7.5 Гц, Me), 3.40 м.д. (4H, к, J = 7.5 Гц, NCH₂).

2]. Сравнивая спектры ПМР соединений 3a-c и 5a-f, интересно отметить, что метиленовые протоны в положениях 5 и 6 соединений 3a-c являются магнитно-эквивалентными, проявляясь в виде синглета четырех протонов при 2.75 м.д. (см. табл. 3). Очевидно, амминирование 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 показывает, что соединения 3a-c и 5a-f являются одинаково устойчивыми к действию электронного удара, дают в большинстве случаев только пики молекулярных ионов на фоне не-



2-4: a R = 2-Py; b R = 3-Py; c R = 4-Py

5: a R = 2-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{—N}$

c R = 2-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{—N}$ —Et

e R = 2-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{—N}(\text{CH}_3)\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$

b R = 2-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{—N}$

d R = 2-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{—NH—CH}_2\text{—}$

f R = 3-Py, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NEt}_2$

большого числа фрагментарных ионов очень низкой ($1/I_0 < 5\%$) интенсивности (см. табл. 2). При этом наличие в масс-спектрах соединений **3a-c** заметных пиков фрагментарных ионов с массой $m/z = 225$ ($I/I_0 = 5-55\%$) 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-й]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-ЭН-пиридо[3,4-(£)]пиримидин-4-оны, которые далее могут использоваться в синтезе разнообразных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-<3]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 хро-

матографии использовали силикагель марки Ёцо/юо- Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

В работе использовался кетозфир 1 компании Acros. Метод получения амидинов **2а-с** описан в [7].

7-Бензил-2-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-<2]пиримидин-4-он (3а-с). К перемешиваемому раствору NaOEt, полученному из 7,0 г (0,30 моль) Na и 300 мл абсолютного этанола, добавляли небольшими порциями 23,6 г (0,15 моль) гидрохлорид амидина **2а-с**, а затем по каплям 35,5 г (0,148 моль) кетозфир 1. 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-пиридил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-(£)пиримидины (5а-f). К охлажденной до -20° С перемешиваемой суспензии 3,2 г (10 ммоль) соединения **3а-с** 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 30 мин, затем выливали в воду (500 мл). Вы-

павший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Высушенный осадок растворяли в 150 мл сухого диоксана. К раствору добавляли 4 г (30 ммоль) K₂CO₃ и соответствующий амин (15 ммоль), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего охлаждали и выливали в воду (300 мл). Органический продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над Na₂SO₄ и хроматографировали на короткой колонке. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этилацетата.

Свойства соединений 3а-с и 5а-£ приведены в табл. 1-3.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кузнецов А.Ю., Холопов Ю.А., Чанышев С.В., Нам Н.А.* // Изв. ТСХА, 2006. № 2. — 2. *Кузнецов А.Ю., Чанышев С.В., Нам Н.А.* // Изв. ТСХА, 2006. № 3. — 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. *Rewcastle G.W., Denny W.A., Showalter H.D.H.* // Current Organic Chemistry, 2000. 4 (7). 679-706. — 7. Singh B., Leshner G.Y. // J. Heterocycl. Chem., 1977. 14 (6). 1413-1414. — 8. *Wollein G., Troschute R. I.* // J. Heterocycl. Chem., 2002. 39 (6). 1195-1200.

SUMMARY

Pursuing the aim to obtain new biologically active compounds, the synthesis of 2-pyridylsubstituted derivatives of 7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]-pyrimidine was developed.