

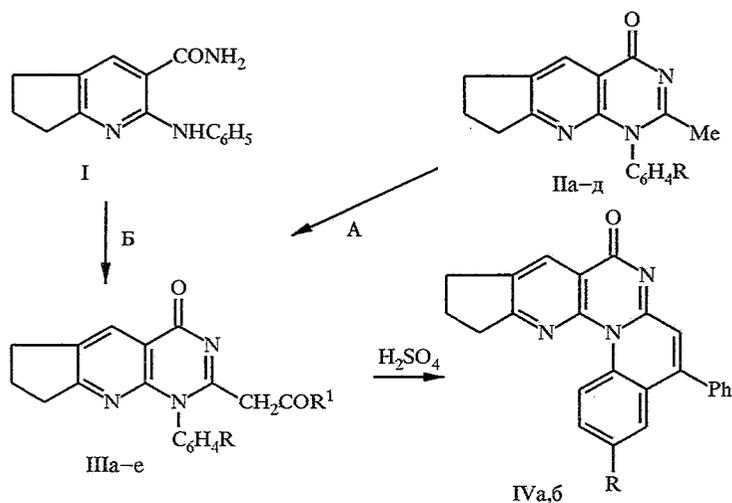
Р. Н. Галеева, М. Ю. Гаврилов, Е. В. Фешина,
М. Е. Коньшин

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ЗАМЕЩЕННЫХ
1-АРИЛ-7,8-ДИГИДРО-6Н-ПИРИМИДО[4,5-*b*]ПИРИНДИН-4-ОНОВ

2-Арил-2-метил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-оны при взаимодействии с ацилирующими агентами ацилируются по метильной группе, а также вступают в реакцию с диэтилоксалатом. 1-Арил-2-фенацил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-оны под действием конц. H_2SO_4 подвергаются дегидратации. На основании ПМР и УФ спектров сделано заключение о существовании 1-арил-2-ацетонил(фенацил)-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-онов в виде двух таутомерных форм с сильными внутримолекулярными водородными связями хелатного типа — енаминокарбонильной и енольной.

В одном из наших предыдущих сообщений [1] был описан синтез 1-арил-2-метил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-онов, легко подвергающихся конденсации с альдегидами по активной метильной группе в положении 2. С целью дальнейшего исследования реакционной способности метильной группы в этих соединениях нами осуществлены реакции ацилирования и изучены свойства полученных веществ.

Исследования показали, что соединение IIа при нагревании с избытком уксусного ангидрида (метод А) подвергается ацетилированию и превращается в 1-фенил-2-ацетонил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (IIIа, табл. 1). Соединение IIIа с меньшим выходом образуется при кипячении амида 2-анилино-6,7-дигидро-5Н-пириндин-3-карбоновой кислоты (I) [2] с уксусным ангидридом в присутствии безводного ацетата натрия (метод Б).



II, III а,б R = H, в R = *p*-ОМе, г R = *p*-Br, д R = *p*-Me, е R = *m*-Me; III а R¹ = Me, б, в, г R¹ = Ph, д R¹ = NHPh, е R¹ = COOEt; IVа R = H, б R = Br

Характеристика синтезированных соединений IIIa—e, IVa,б

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			T _{пл.} , °C	УФ спектр, λ _{max} (lg ε) ^{*2}	R _f	Выход, %
		C	H	N	C	H	N				
IIIa	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	71,21	5,56	13,29	71,49	5,32	13,16	292...293	—	0,86	72
IIIб	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	75,51	4,68	11,28	75,21	4,98	11,01	199...201	—	0,51	46
IIIв	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	73,27	4,90	10,02	73,02	5,11	10,21	226...228	271 (4,03), 330 (4,34), 372 (4,18)	0,82	72
IIIг*	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	—	—	8,81	—	—	8,57	284...285	—	0,43	61
IIIд	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂	71,65	5,01	13,03	71,45	5,23	13,32	171...173	255 (3,91), 319 (4,02), 355 пл (3,53)	0,76	86
IIIе	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	67,29	5,68	10,98	67,54	5,37	10,73	157...159	255 (3,79), 318 (4,05), 356 (3,70)	0,73	85
IVa	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O	79,67	4,35	11,78	79,35	4,68	11,56	242...243	227 (4,45), 293 (3,90), 384 (4,33)	0,94	62
IVб	C ₂₄ H ₁₆ BrN ₃ O	—	—	9,16	—	—	9,49	271...273	228 (4,51), 288 (3,94), 386 (4,31)	—	68

* Для соединения IIIг найдено, %: Br 16,56. Вычислено, %: Br 16,30. Для соединения IVб найдено, %: Br 17,79. Вычислено, %: Br 18,07.
² УФ спектр соединения IIIa, λ_{max} (lg ε): 220 (4,45), 315 (3,90).

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений IIIa—e, IVa,б в CDCl₃

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. ^{*2}						
	CH ₂ (6,8), м (4H)	CH ₂ (7), м (2H)	CH ₃ , с	=CH, с	Наром, м	Н γ пирид, с	Нхелатного цикла, с
IIIa	2,62...2,99	1,99...2,29	1,84	4,37	7,09...7,64	8,14	14,09
IIIб	2,59...2,97	1,85...2,15	—	4,89	7,24...7,89	8,15	14,67
IIIв	2,65...2,93	1,85...2,30	3,87	5,12	7,00...7,60	8,09	14,57
IIIг	2,62...2,98	1,92...2,33	—	5,11	7,06...7,57	8,26	12,94
IIIд*	2,60...3,07	1,85...2,18	2,24	3,76	6,84...7,60	8,33	13,17
IIIе	2,64...2,97	1,88...2,18	2,26; 1,21 т	3,83	6,64...7,58	7,92	10,39
IVa	2,45...2,82	1,58...1,84	—	5,07	7,02...7,58	8,04	—
IVб	2,28...2,62	1,64...1,89	—	4,91	7,06...7,69	8,27	—

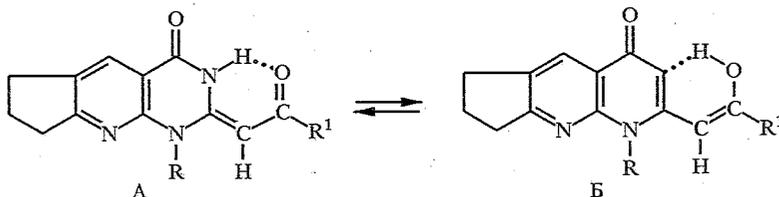
* Сигналы группы NH наблюдаются при 7,98...8,18 м. д.
 Спектр соединения IIIб снят в DMSO-D₆.

Нагревание соединений Пб—г с бензоилхлоридом и триэтиламиноном в сухом бензоле приводит к 1-арил-2-фенацил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-онам (Пб—г). При взаимодействии соединения Пд с фенилизотиоцианатом в бензоле образуется 1-толил-2-(*N*-фенилкарбамоилметил)-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (Пд). Соединение Пе в реакции сложноэфирной конденсации с диэтилоксалатом в присутствии этилата натрия в безводном этаноле превращается в 1-(3-толил)-2-этоксалилметил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (Ппе).

Легкость протекания данных реакций обусловлена высокой подвижностью атомов водорода метильной группы в положении 2 соединений Па—д, которая является следствием гиперконъюгации в системе $O=C-N=C-CH_3$. Метиленовая группа в положении 8 обладает значительно меньшей СН-кислотностью и не взаимодействует как с ацилирующими агентами, так и с альдегидами [1].

Строение синтезированных соединений изучено с помощью УФ, ИК и ПМР спектров. В УФ спектрах Пв,е в отличие от таковых для Па (табл. 1) наблюдается батохромное смещение и появление дополнительной длинноволновой полосы, что связано с увеличением цепи сопряжения.

Наличие в спектрах ПМР соединений Пв—е (табл. 2) сигналов при 3,83...5,12, обусловленных этиленовым протоном, и при 10,39...14,67 м. д. — протоном хелатного цикла, свидетельствует о том, что они существуют в виде енаминокарбонильного (А) и иминоенольного (Б) таутомеров с внутримолекулярной водородной связью.



В ИК спектре соединения Пв присутствует полоса при 1685 см^{-1} , обусловленная поглощением кетогруппы в положении 4. ИК спектры остальных соединений также соответствуют приписанной им структуре. Колебания связей N—H, которые можно было ожидать в случае нехелатных NH-таутомеров, не наблюдаются. Таким образом, данные ПМР и ИК спектроскопии позволяют заключить, что нехелатные OH- и NH-таутомеры для соединений Пв—е практически отсутствуют.

Соединения Пб,г под действием конц. H_2SO_4 при 20°C подвергаются циклизации с образованием 5-арил-8-оксо-8,14-дигидроциклопентано-[2,3]пиридо[2,3-*a*]-4,11-фенантролинов (IVa,б), в спектрах ПМР которых в отличие от исходных веществ отсутствуют сигналы протона хелатного цикла, а сигнал протона группы $=CH-$ сдвигается в слабое поле. УФ спектры этих соединений смещены батохромно по сравнению со спектрами соединений Па и Пв, а также 1-фенил-2-стирил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-она [3], что связано с аннелированием двух шестичленных ароматических колец.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборах UR-20 и Specord M-80 в вазелиновом масле, УФ спектры — на приборе СФ-16 в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-5}\text{ M}$). Спектры ПМР получены на приборе В5-587 А (80,023 МГц, Tesla) при 20°C для 5% растворов соединений, внутренний стандарт ГМДС; ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (бутанол—бензол, 1 : 1).

1-Фенил-2-ацетонил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (Ша). А. Нагревают при 140 °С в течение 4 ч раствор 2,77 г (0,01 моль) 1-фенил-2-метил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-она в 10 мл уксусного ангидрида. Выливают в воду, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

Б. Смесь 2,53 г (0,01 моль) амида 2-анилино-6,7-дигидро-5Н-пириндин-3-карбоновой кислоты, 0,8 г (0,01 моль) безводного ацетата натрия и 10 мл уксусного ангидрида кипятят 9 ч, затем выливают в воду и выпавший осадок кристаллизуют. Получают 1,53 г (48%) соединения Ша. *T*_{пл} 292...293 °С. Смешанная проба плавления с веществом Ша, полученным в условиях опыта А, депрессии не дала.

1-Арил-2-фенацил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-оны (ШБ—г). Растворяют 0,01 моль соединения ШБ—г в 50 мл сухого бензола, добавляют 0,2 мл триэтиламина и раствор 0,01 моль бензоилхлорида в 3 мл сухого бензола. Смесь кипятят 10 ч. Образовавшийся осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, бензол испаряют, остаток кристаллизуют из этанола.

1-(4-Толил)-2-(*N*-фенилкарбамоилметил)-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (ШД). Раствор 2,91 г (0,01 моль) ШД и 1,2 г (0,01 моль) фенилизоцианата в 20 мл сухого бензола кипятят 2 ч. Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из этанола.

1-(3-Толил)-2-этоксалилметил-7,8-дигидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*]пириндин-4-он (ШЕ). Раствор 2,91 г (0,01 моль) соединения ШЕ, 1,46 г (0,01 моль) диэтилоксалата и 0,68 г (0,01 моль) этилата натрия в 20 мл безводного этанола кипятят 5 ч, охлаждают, обрабатывают 10% раствором HCl, выпавший осадок отфильтровывают, сушат, промывают эфиром и кристаллизуют из этанола.

5-Арил-8-оксо-8,14-дигидропиропентано[2,3]пиридо[2,3-*a*]-4,11-фенантролины (IVa,б). Растворяют 0,01 моль соединения ШБ, г в 2 мл AcOH, добавляют 10 мл конц. H₂SO₄. После стояния в течение 72 ч при 20 °С смесь разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, обрабатывают 10% раствором карбоната натрия, водой, сушат и кристаллизуют из диметилформамида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галеева Р. Н., Гаврилов М. Ю., Воронина Э. В., Коньшин М. Е. // Хим.-фарм. журн. — 1996. — № 11. — С. 37.
2. Галеева Р. Н., Рудометова Е. В., Гаврилов М. Ю., Колла В. Э., Коньшин М. Е., Назметдинов Ф. Я. // Хим.-фарм. журн. — 1997. — № 2. — С. 31.
3. Гаврилов М. Ю., Вахрин М. И., Коньшин М. Е. // ХГС. — 1988. — № 12. — С. 1649.

Пермская фармацевтическая академия,
Пермь 614000

Поступило в редакцию 07.02.97

Институт технической химии
Уральского отделения РАН, Пермь 614000