

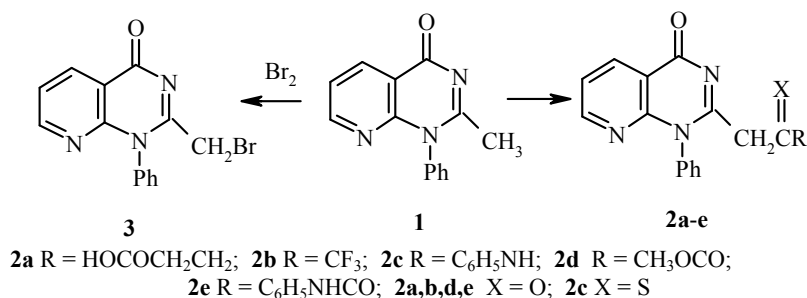
М. Ю. Гаврилов, М. Е. Коньшин, А. В. Захаров

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 1-ФЕНИЛ-4-ОКСО-
1,4-ДИГИДРОПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ**

2-Метил-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин ацилируется янтарным и трифторуксусным ангидридами, а также вступает в реакцию Кляйзена с диэтилоксалатом и этиловым эфиром оксаниловой кислоты с образованием ацильных производных по метильной группе, которые, по данным УФ, ИК спектров и ЯМР ¹H, существуют в виде енаминокарбонильных и иминоенольных таутомеров с внутримолекулярной водородной связью.

Ключевые слова: 1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидины, реакция Кляйзена, енаминокарбонильная — иминоенольная таутомерия.

Ранее было показано, что метильная группа в положении 2 1-арил-2-метил(2,7-диметил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидинов обладает значительной СН-кислотностью и способна сравнительно легко ацилироваться [1, 2]. Целью настоящей работы явилось продолжение изучения аналогичных реакций и исследование свойств полученных соединений. Было найдено, что 2-метил-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (**1**) при нагревании с янтарным и трифторуксусным ангидридами ацилируется с образованием 2-(4-карбокси-2-оксобутил)- (**2a**) и 2-(3,3,3-трифторацетонил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидинов (**2b**).



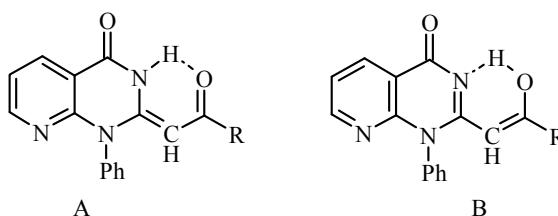
Однако реакцию соединения **1** с хлорацетил- и β-бромпропионил-хлоридами при нагревании в бензоле в присутствии триэтиламина или пиридина, а также с оксалилхлоридом в этих же условиях при охлаждении провести не удалось. В последнем случае наблюдалось осмоление. Соединение **1** при кипячении в ксилоле вступает в конденсацию с фенилтиомочевинной с выделением аммиака и образованием 2-(N-фенилтиокарбамоилметил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидина (**2c**).

Соединение **1** в реакции сложноэфирной конденсации с диэтилоксалатом или этиловым эфиром оксаниловой кислоты в присутствии метилата

натрия в метаноле превращается соответственно в 2-метоксалилметил-(**2d**) и 2-(N-фенилоксамоилметил)-4-оксо-1-фенил-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидины (**2e**). При синтезе **2d** наряду с основной реакцией наблюдается переэтерификация сложноэфирной группы. Соединение **1** не вступает в этих условиях в реакцию с N-этоксалилпиперидином.

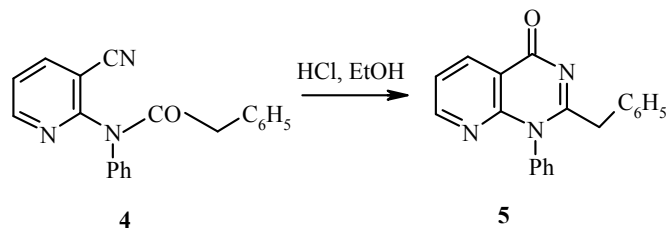
При бромировании соединения **1** с выходом 35 % образуется 2-бром-метил-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (**3**). Из реакционной массы также был выделен гидробромид исходного **1**.

Спектры ЯМР ^1H и ИК соединений **2a–e** (табл. 2) подтверждают придаваемую им структуру. В спектре ЯМР ^1H соединения **3** нет сигнала метильной группы, а имеется синглет метиленовой группы при 5.93 м. д. Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–e** сигналов протонов группы CH_2 при атоме $\text{C}_{(2)}$ пиримидина и наличие в них сигналов в области 4.37–5.47 м.д., обусловленных этиленовым протоном, и в области 10.37–14.00 м.д. протона хелатного цикла указывает на существование этих соединений в енаминокарбонильной (А) и иминоенольной (В) формах с сильной внутримолекулярной водородной связью хелатного типа.



Ранее были изучены УФ спектры 2-ацетонил(фенацил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*] пиримидинов [2], близких по структуре соединениям **2a–c**, в которых максимум при 315 нм отнесен к форме А, а второй более длинноволновый максимум при 340 нм – к альтернативной имино-енольной таутомерной форме с максимальной длиной цепи сопряжения. В УФ спектре **2a** имеется максимум лишь при 317 нм, а при 340 нм – перегиб, что подтверждает предположение о существовании соединения **2a** преимущественно в форме А. Его УФ спектр сходен со спектром 2-N-фенилкарбамоилметильного производного, для которого характерна таутомерная форма А [2, 3].

Для изучения возможности существования в енаминной таутомерной форме циклизацией 2-(N-фенилацетиланилино)никотинонитрила получен 2-бензил-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (**5**).



В спектрах ЯМР ^1H соединения **5**, снятых в CDCl_3 в интервале температур от -32 до $+40$ $^\circ\text{C}$, присутствуют сигналы протонов групп CH_2 ,

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f	Выход, %
		С	Н	N			
2a	$C_{18}H_{15}N_3O_4$	<u>63.1</u>	<u>4.6</u>	<u>12.8</u>	215–217	0.65	60
		64.0	4.4	12.5			
2b	$C_{16}H_{10}F_3N_3O_2$	—	—	<u>13.0</u>	205–207	0.58	45
				12.6			
2c	$C_{21}H_{16}N_4OS$	—	—	<u>15.3</u>	241–243	0.82	68
				15.0			
2d	$C_{17}H_{13}N_3O_4$	<u>62.9</u>	<u>4.2</u>	<u>13.4</u>	257–259	0.73	75
		63.2	4.0	13.0			
2e	$C_{22}H_{16}N_4O_3$	<u>68.3</u>	<u>4.5</u>	<u>15.0</u>	228–230	0.70	71
		68.8	4.2	14.6			
3	$C_{14}H_{10}BrN_3O$	—	—	<u>13.5</u>	190–192	—	35
				13.2			
4	$C_{20}H_{15}N_3O$	<u>77.0</u>	<u>5.3</u>	<u>13.6</u>	67–69	—	73
		76.7	4.8	13.4			
5	$C_{20}H_{15}N_3O$	<u>77.2</u>	<u>5.0</u>	<u>13.5</u>	154–156	0.56	89
		76.7	4.8	13.4			

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектры ЯМР 1H , м. д.					ИК спектры, ν , cm^{-1}		УФ спектры, λ_{max} , нм (lg ϵ)
	CH ₂	=CH, c	Ph	Py, м	O...H...N	CO	OH, NH	
2a	2.38	4.37	7.37	8.57	14.00 (c)	1610, 1650, 1720	3360, 3000	313 (4.17), 340 перегиб, 340 (4.00)
2b	—	4.79	7.66	8.56	13.50 (уш. c)	1640, 1650	3200	—
2c	—	4.87	7.01	8.43	10.37 (c)	1650, 1680	3190	375 (4.24)
2d	—	5.27	7.25	8.36	13.9 (c)	1680, 1720	—	—
2e	—	5.43	7.47	8.60	13.97 (c)	1660, 1690	3310	280 (4.44), 365 (4.38)
3	5.93 (c)	—	7.27	8.66	—	1645	—	318 (3.43)
4	—	—	—	—	—	1670	2240 (CN)	—
5	4.05 (c)	—	7.50	8.90	—	1660	—	309 (3.92)

при 4.05 м. д. и не наблюдаются сигналы протонов групп =CH- и NH. В ИК спектре этого соединения отсутствует полоса вторичной аминогруппы. УФ спектры соединений **1**, **3**, **5**, а также 2-бензил-7-метил-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидина [4] сходны друг с другом и имеют один максимум в пределах 306–318 нм. Приведенные данные свидетельствуют о том, что енаминная форма для соединения **5** не является характерной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 для соединения **5** в CCl_4 ($C = 0.05 \text{ M}$), для остальных — в вазелиновом масле, УФ спектры — на приборе СФ-16 в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$). Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре РС-60 для растворов соединений **2b,d, 5** в CDCl_3 , остальных в DMCO-d_6 (внутренний стандарт ГМДС). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (бензол—бутанол, 1 : 1).

2(4-Карбокси-2-оксобутил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (2a). Смесь 2.37 г (0.01 моль) соединения **1** и 6 г (0.02 моль) янтарного ангидрида нагревают на металлической бане при 160°C 4 ч. После охлаждения обрабатывают раствором NaHCO_3 , раствор фильтруют, нейтрализуют 10 % HCl . Выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из этанола.

1-Фенил-2-(3,3,3-трифторацетонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (2b). К раствору 2.37 г (0.01 моль) соединения **1** в 50 мл пиридина добавляют при охлаждении 1.23 г (0.01 моль) трифторуксусного ангидрида. Выдерживают 1 ч и разбавляют водой. Выделившееся вещество отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

2-(*N*-Фенилтиокарбамоилметил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (2c). Раствор 2.37 г (0.01 моль) соединения **1** и 1.52 г (0.01 моль) фенилтиомочевины в *n*-ксилоле кипятят 8 ч. Растворитель отгоняют с водяным паром. Остаток обрабатывают горячей водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси бутанол—ксилол, 1 : 1.

2-Метоксалилметил- и 2-(*N*-фенилоксамоилметил)-1-фенил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидины (2d,e). Раствор 2.37 г (0.01 моль) соединения **1**, 0.01 моль диэтилоксалата (или этилового эфира оксаминовой кислоты), 0.54 г (0.01 моль) метилата натрия в 50 мл сухого метанола кипятят 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отделяют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (**2d**) или бутанола (**2e**).

2-Бромметил-4-оксо-1-фенил-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (3). Растворяют 2.37 г (0.01 моль) соединения **1** в 25 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 0.8 г (0.01 моль) брома в 10 мл уксусной кислоты. Выдерживают при 20°C 1 ч. Выпавший осадок гидробромида соединения **1** отфильтровывают. Фильтрат разбавляют водой и обрабатывают 10 % раствором NaOH . Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

2-Бензил-4-оксо-1-фенил-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (5). В раствор 3.17 г (0.01 моль) соединения **4** [4] в 70 мл безводного этанола пропускают в течение 2ч сухой хлористый водород, затем кипятят 1 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и обрабатывают раствором ацетата натрия, перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. И. Шрамм, М. Е. Коньшин, *ХГС*, № 1, 114 (1985).
2. Л. М. Демина, М. Ю. Гаврилов, М. И. Вахрин, М. Е. Коньшин, *ХГС*, № 10, 1397 (1991).
3. А. Б. Деянов, М. Ю. Гаврилов, М. Е. Коньшин, *ХГС*, № 4, 535 (1992).
4. Л. М. Демина, М. Ю. Гаврилов, М. Е. Коньшин, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **33**, 21 (1990).

Пермская государственная
фармацевтическая академия,
Пермь 614600, Россия
e-mail: GIO@pharm.perm.su

Поступило в редакцию 10.02.99