

Посвящается академику Я. Страдыню  
в связи с его 75-летием

А. В. Куркин, К. В. Бухряков, М. А. Юровская\*

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,3-*b*]ПИРАЗИН-2,3-ДИОНА  
С ХИРАЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ПРИ АТОМЕ АЗОТА**

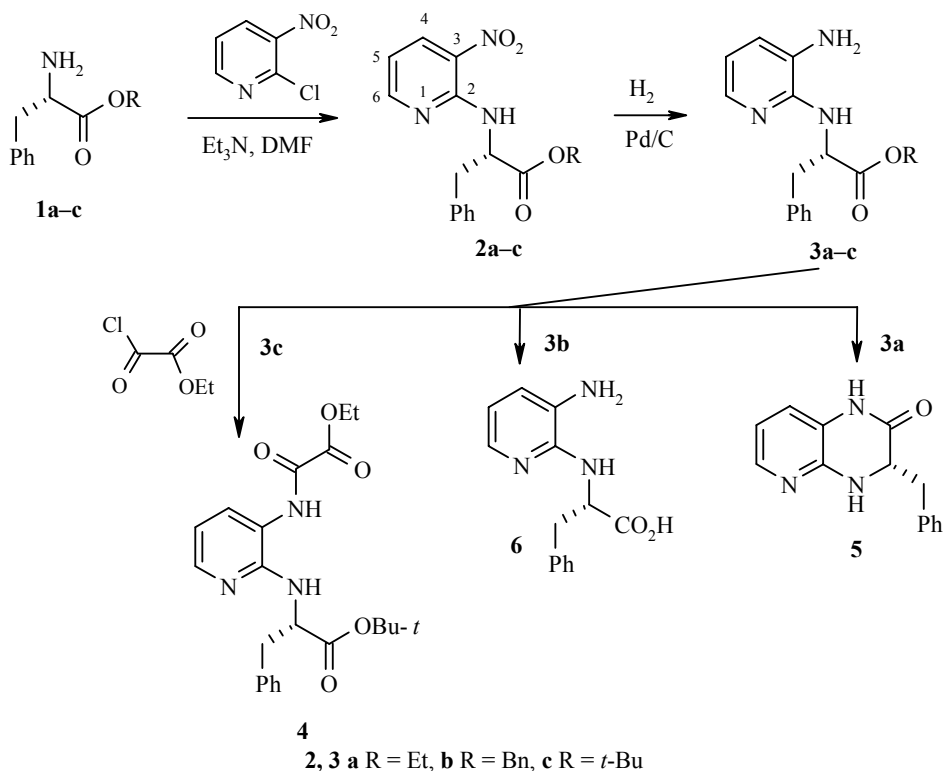
Последовательность стадий, включающая нуклеофильное замещение атома хлора в 3-нитро-2-хлорпиридине эфирами оптически активного фенилаланина, восстановление нитрогруппы, ацилирование хлорэтилоксалатом и внутримолекулярную циклизацию, приводит к синтезу производных 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-2,3-диона с хиральным заместителем при атоме азота. Установлено, что в зависимости от условий проведения циклизации возможно параллельное образование производных имидазо[4,5-*b*]пиридина. Найдены условия селективного проведения циклизации с образованием только конденсированных с пиридином пиразиновых или имидазольных структур.

**Ключевые слова:** *трет*-бутиловый эфир имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты, 3-нитро-2-хлорпиридин, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-2,3-дионы, хиральный заместитель при атоме азота, эфиры оптически активного фенил- аланина, нуклеофильное замещение.

Производные 1,2,3,4-тетрагидро-2,3-диоксохиноксалинов на основании своего сродства к АМРА-рецепторам используются в качестве лекарственных средств, пригодных для лечения заболеваний, вызываемых гиперактивностью возбуждающих аминокислот, таких как, например, глутаминовая или аспаргиновая [1]. К таким заболеваниям относятся, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Хантингтона и др. Особое внимание в последнее время уделяют производным 1,4-дигидропиридино[2,3-*b*]пиразинов, поскольку замена бензольного фрагмента в молекуле хиноксалина на пиридиновый существенно усиливает биологическое действие таких препаратов за счет высокого сродства также и к бензодиазепиновым рецепторам, поэтому такие соединения можно применять для профилактики постишемической гибели клеток, гибели клеток после травм головного мозга, при инсульте, гипоксии, аноксии и гипогликемии, а также эпилепсии и мышечных спазмах [2]. Кроме того, следует учитывать четко наметившуюся в современной медицинской практике тенденцию использования в качестве лекарственных средств хиральных энантимерно чистых соединений.

В связи с этим целью нашего исследования является разработка методов синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-*b*]пиразиндионов с хиральным заместителем при атоме азота. В качестве источника хиральности мы использовали энантимерно чистые эфиры фенилаланина

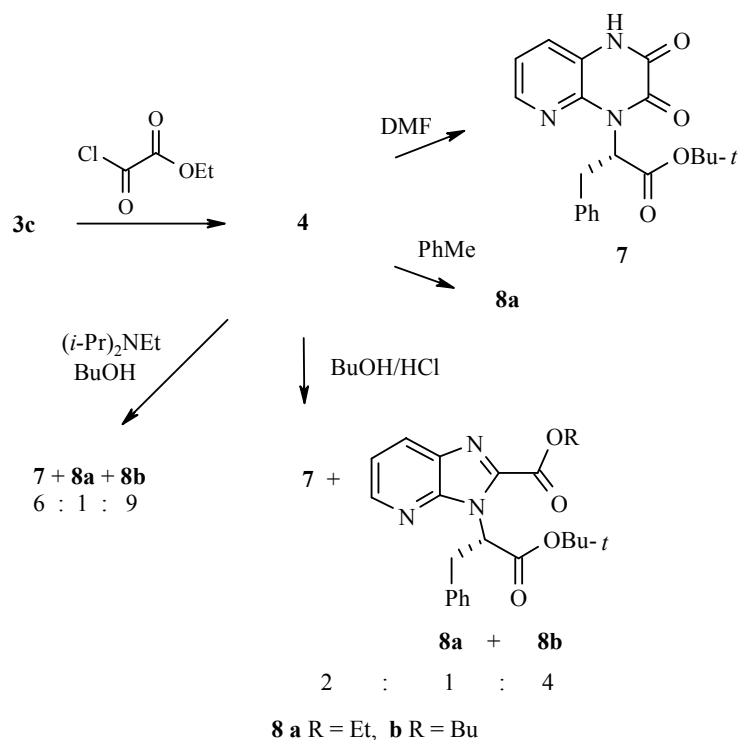
**1a–c.** Для получения целевых производных 1,2,3,4-тетрагидропиридино-[2,3-*b*]пиразинов **7** мы предлагаем следующий синтетический маршрут:



Нуклеофильное замещение атома хлора в 3-нитро-2-хлорпиридине эфирами L-фенилаланина **1a–c** при нагревании в ДМФА в присутствии триэтиламина приводит к получению эфиров N-(3-нитро-2-пиридил)-L-фенилаланина **2a–c** с умеренными выходами. Первоначальные эксперименты по каталитическому гидрированию этилового эфира **2a** показали, что оно сопровождается спонтанной циклизацией в 3-бензил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразин-2-он (**5**) с количественным выходом. Основываясь на литературных данных [3], мы предположили, что использование бензильного (**2b**) или *трет*-бутилового (**2c**) эфиров может предотвратить процесс спонтанной циклизации при восстановлении нитрогруппы. Однако, по данным хромато-масс-спектрометрии (LCMS), при гидрировании бензильного эфира **2b** образуется сложная смесь, содержащая, наряду с соединением **5**, кислоту **6** (~30%) – продукт дебензилирования исходного эфира, поэтому самым удобным объектом для дальнейших исследований оказался *трет*-бутиловый эфир **3c**. Необходимый для получения эфира **3c** *трет*-бутиловый эфир L-фенилаланина (**2c**) мы синтезировали по модифицированной методике [4] из L-фенилаланина и изобутилена в автоклаве в присутствии серной кислоты.

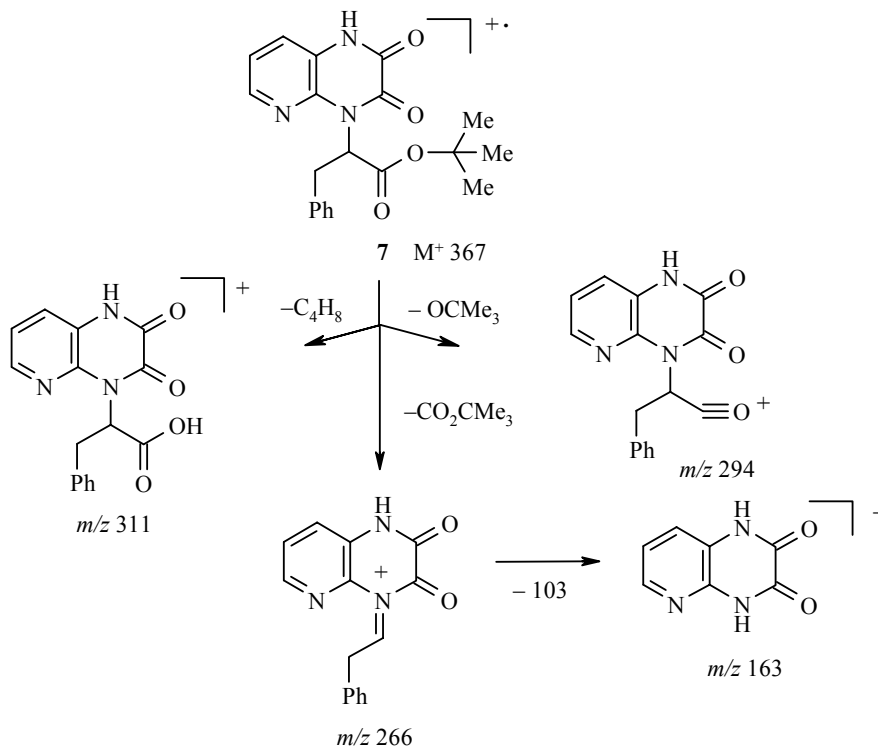
В образующемся при ацилировании этилоксалилхлоридом полифункциональном соединении **4** имеются два электрофильных центра – сложноэфирная и амидная карбонильные группы. Атака аминогруппой

в положении 2 по сложноэфирной группе оксалильного фрагмента должна приводить к целевому пиперазиновому производному **7**, тогда как при реакции с участием амидного карбонила должно образовываться имидазольное соединение **8**.

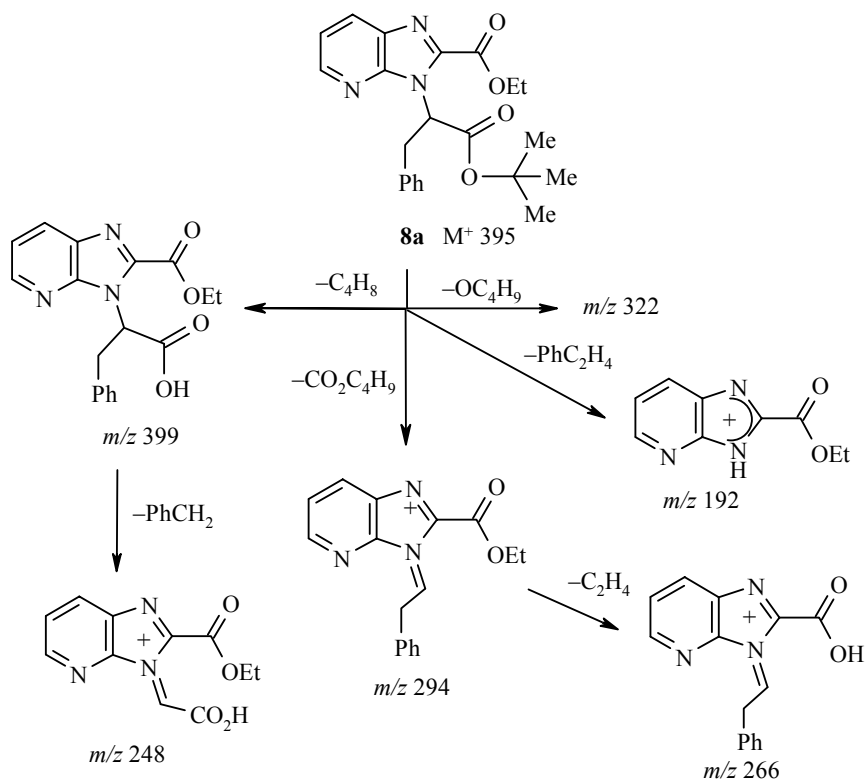


Образование пиперазинов в условиях кислотнокатализируемой циклизации описано в [5]. Наша попытка использовать эту методику и провести циклизацию соединения **4** в присутствии HCl в бутаноле привела к параллельному образованию обоих соединений, причем с преимущественным образованием имидазолов **8a,b** (70%) (процесс сопровождается переэтерификацией с образованием бутилового эфира **8b**). Аналогичная картина наблюдается и при использовании основного катализа. Так, при проведении циклизации в присутствии диизопропилэтиламина в бутаноле также наблюдается преимущественное образование соединений **8a,b** (60%).

В масс-спектрах соединений **7** и **8** наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие предложенным структурам, которые подтверждаются характером их фрагментации. Масс-спектральный распад пиперазиновой структуры **7** связан в основном с фрагментацией N-алкильного заместителя, а одним из наиболее интенсивных в спектре является пик иона с  $m/z$  163, имеющего структуру незамещенного пиридопиперазина:



Фрагментация молекулярного иона соединения **8a** также связана с первоначальным распадом N-алкильного заместителя, но максимальным в масс-спектре является пик иона 2-этоксикарбонилимидазо[4,5-*b*]пиридина ( $m/z$  192, *I* 100%):



Оказалось, что направление термической циклизации в очень большой степени зависит от используемого в реакции растворителя. Нам удалось подобрать условия, в которых селективно можно осуществить каждый процесс в отдельности. Действительно проведение циклизации в неполярном растворителе (толуоле) селективно ведет к образованию имидазола **8a**, тогда как использование полярного апротонного растворителя (ДМФА) позволяет получать исключительно целевую пиперазинную структуру **7**.

Следует отметить, что все стадии предлагаемого синтетического маршрута идут без затрагивания асимметрического центра, что позволило нам получить энантимерно чистый (*ee* 100%) пиридопиперазиндион **7** с хиральным заместителем при атоме азота.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Bruker DPX (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (если не указан другой растворитель), внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на приборе Bruker AMX-400 (100 МГц). Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проводили с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avr, масс-спектрометр PE SCIХ API 150 (электроспрей, положительная ионизация).

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (сорбент – силикагель СТХ-1ВЭ) в системе гексан–этилацетат, 10:1, или жидкостной хроматографией с масс-спектральным детектором.

Использованы коммерческие 3-нитро-2-хлорпиридин и гидрохлорид этилового эфира L-фенилаланина фирмы Aldrich, бензиловый эфир L-фенилаланина получен по методике [6].

**трет-Бутиловый эфир L-фенилаланина.** В автоклаве на 250 мл суспендируют 5 г (0.03 моль) L-фенилаланина в 100 мл диоксана, прибавляют 3.3 г (33 ммоль) конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Полученный раствор охлаждают до  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , к образовавшейся твердой массе приливают 50 мл жидкого изобутилена, перемешивают смесь в закрытом автоклаве 12 ч при  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Охлажденное до  $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$  содержимое автоклава выливают в охлажденную ( $\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ ) смесь 100 мл эфира и 300 мл 1 н. раствора NaOH, экстрагируют эфиром ( $3 \times 100$  мл), экстракт сушат сульфатом натрия, упаривают, получают 2 г (30%) трет-бутилового эфира в виде бесцветной жидкости. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.84 (1H, д. д, *J* = 13.5, *J* = 6.2,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.03 (1H, д. д, *J* = 13.5, *J* = 6.2,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.61 (1H, м,  $\text{NH}_2\text{CHCO}$ ); 7.23 (3H, м, H Ph); 7.30 (2H, м, H Ph).

**Эфиры N-(3-нитропиридин-2-ил)-L-фенилаланина 2a–c** (общая методика). К раствору 0.07 моль гидрохлорида эфира фенилаланина в 100 мл ДМФА добавляют 11.1 г (0.07 моль) 2-хлор-3-нитропиридина, приливают 14.85 г (0.147 моль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 10 ч при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (контроль ТСХ, гексан–этилацетат, 10:1), выливают в воду, экстрагируют этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Экстракт сушат сульфатом натрия, упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–этилацетат, 10:1.

**Этиловый эфир N-(3-нитропиридин-2-ил)-L-фенилаланина (2a).** Выход 50%. Т. пл.  $66\text{--}68\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т, *J* = 7.1,  $\text{CH}_3$ ); 3.22 (1H, д. д, *J* = 13.8, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.33 (1H, д. д, *J* = 13.8, *J* = 7.4,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.20

(2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.13 (1H, м,  $\text{NHCHCO}$ ); 6.70 (1H, м, NH); 7.26 (3H, м, H Ph); 7.35 (2H, м, H Ph); 8.36 (1H, д. д.,  $J = 4.5$ ,  $J = 1.8$ , H-5); 8.41 (1H, д. д.,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.8$ , H-6); 8.45 (1H, м, H-4). Найдено, %: С 60.99; Н 5.32; N 13.37.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60.94; Н 5.43; N 13.33.

**Бензиловый эфир N-(3-нитропиридин-2-ил)-L-фенилаланина (2b).** Выход 45%. Т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.22 (1H, д. д.,  $J = 13.8$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.33 (1H, д. д.,  $J = 13.8$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.17 (3H, м,  $\text{NHCHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.68 (1H, м, NH); 7.20 (2H, д.,  $J = 6.6$ , H Ph); 7.27 (5H, м, H Ph); 7.35 (3H, м, H Ph); 8.29 (1H, д. д.,  $J = 4.5$ ,  $J = 1.4$ , H-5); 8.40 (1H, д. д.,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.4$ , H-6); 8.43 (1H, м, H-4). Найдено, %: С 67.04; Н 4.97; N 11.31.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 66.83; Н 5.07; N 11.13.

**трет-Бутиловый эфир N-(3-нитропиридин-2-ил)-L-фенилаланина (2c).** Выход 70%. Т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 3.25 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.04 (1H, м,  $\text{NHCHCO}$ ); 6.70 (1H, м, NH); 7.28 (5H, м, H Ph); 8.37 (1H, д.,  $J = 4.5$ , H-5); 8.41 (1H, д.,  $J = 8.3$ , H-6); 8.48 (1H, м, H-4). Найдено, %: С 63.11; Н 6.12; N 12.21.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 62.96; Н 6.16; N 12.24.

**(3S)-3-Бензил-1,2,3,4-тетрагидропиридино[2,3-*b*]пипразин-2-он (5).** К раствору 0.95 г (3 ммоль) соединения **2a** в 50 мл метанола, добавляют 5% (по массе) 10% Pd/C, продувают аргоном, затем водородом. Гидрируют в атмосфере водорода при комнатной температуре (контроль ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывают, фильтрат нагревают до 50 °С, метанол упаривают. Остаток промывают эфиром, получают 0.70 г (95%) соединения **5**, т. пл. 265–267 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.97 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.30 (1H, д.,  $J = 1.3$ ,  $\text{NHCHCO}$ ); 6.43 (1H, д. д.,  $J = 7.5$ ,  $J = 5.1$ , H-5); 6.68 (1H, с, NH); 6.75 (1H, д. д.,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.1$ , H-6); 7.20 (5H, м, H Ph); 7.54 (1H, д. д.,  $J = 5.1$ ,  $J = 1.1$ , H-4); 10.28 (1H, с,  $\text{NHCO}$ ). Найдено, %: С 70.25; Н 5.42; N 17.61.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 70.28; Н 5.48; N 17.56.

**трет-Бутиловый эфир (2S)-2-(2,3-диоксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пипразинил-4)-3-фенилпропионовой кислоты (7).** К раствору 1.00 г (3 ммоль) соединения **2c** в 50 мл эфира добавляют 10% Pd/C, продувают аргоном, затем водородом. Гидрируют в атмосфере водорода, при комнатной температуре (контроль ТСХ). Реакционную смесь фильтруют. К фильтрату, содержащему соединение **3c**, приливают 0.48 г (4.8 ммоль) триэтиламина, охлаждают раствор до 0 °С, прибавляют по каплям 0.57 г (4.2 ммоль) этилоксалилхлорида, при этом выпадает белый осадок. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают осадок, фильтрат упаривают. Получают соединение **4** в виде желтой маслянистой жидкости. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.37 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 1.41 (3H, т.,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.16 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.39 (2H, к.,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.88 (2H, м,  $\text{NHCHCO}$ ); 6.70 (1H, м, H-5); 7.21 (3H, м, H Ph); 7.26 (2H, м, H Ph); 7.71 (1H, д. д.,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.5$ , H-6); 8.03 (1H, д. д.,  $J = 5.1$ ,  $J = 1.4$ , H-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.5, 27.5, 37.9, 55.3, 63.3, 66.6, 113.6, 117.4, 126.3, 127.9, 129.1, 131.4, 136.5, 145.3, 150.5, 154.7, 160.0, 171.7

Раствор полученного соединения **4** (без дальнейшей очистки) в 20 мл ДМФА перемешивают 10 ч при 120 °С (контроль ТСХ). Выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Экстракт сушат сульфатом натрия, упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в этилацетате. Получают 0.6 г (50%) пиперазина **7**, т. пл. 212–214 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3.63 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.28 (1H, м,  $\text{NCHCO}$ ); 7.05 (5H, м, H Ph); 7.12 (1H, м, H-5); 7.65 (1H, д.,  $J = 7.5$ , H-6); 8.21 (1H, д.,  $J = 4.6$ , H-4); 11.78 (1H, с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 368 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (0.4), 311 (1.0), 294 (7.2), 266 (14.4), 163 (72.0), 57 (100). Найдено, %: С 65.41; Н 5.81; N 11.48.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.38; Н 5.76; N 11.44.

**Этиловый эфир 3-[(1S)-1-бензил-2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил]-3Н-имидазо-[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (8a).** Раствор соединения **4**, полученного как указано в предыдущей методике, упаривают. К полученной желтой маслянистой жидкости приливают 30 мл толуола, кипятят 10 ч (контроль ТСХ), толуол отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе гексан–этилацетат, 10 : 1. Получают 0.6 г (55%) имидазола **8a** в виде желтой маслянистой жидкости. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.40 (12H, м,  $3\text{CCCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.73 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.41 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.36 (1H, д. д.,  $J = 10.4$ ,  $J = 5.5$ ,  $\text{NCHCO}$ ); 6.85 (2H, д. д.,  $J = 6.6$ ,  $J = 2.7$ , H Ph); 7.01 (3H, м, H Ph); 7.25 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 4.6$ , H-5); 8.10 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.5$ , H-6); 8.43 (1H, д. д.,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.3$ , H-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 396 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (0.2), 339 (0.2), 294 (16.6), 266 (4.2), 248 (10.4), 192 (73.9), 57 (100). Найдено, %: C 66.86; H 6.40; N 10.67.  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 66.82; H 6.37; N 10.63.

**Циклизация *трет*-бутилового эфира N-[3-(этоксоацетиламино)-пиридин-2-ил]-L-фенилаланина (4).**

А. В присутствии соляной кислоты. К раствору соединения **4** в 10 мл бутанола, прибавляют 2 капли соляной кислоты, кипятят 10 ч (хромато-масс-спектрометрический контроль). Получают смесь соединений **7**, **8a** и **8b** в соотношении 2 : 1 : 4, соответственно.

Б. В присутствии диизопропиламина. К раствору соединения **4** в 10 мл бутанола, прибавляют 2 капли диизопропилэтиламина. Кипятят 10 ч (хромато-масс-спектрометрический контроль). Получают смесь соединений **7**, **8a** и **8b** в соотношении 6 : 1 : 9, соответственно.

**Бутиловый эфир 3-[(1S)-1-бензил-2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил]-3Н-имидазо-[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (8b)** выделяют хроматографически на колонке с силикагелем в системе гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –MeOH, 1 : 4 : (от 0 до 25). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.95 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.37 (11H, м,  $3\text{CCCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.76 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.74 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.34 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.36 (1H, д. д.,  $J = 10.4$ ,  $J = 5.5$ ,  $\text{NCHCO}$ ); 6.84 (2H, м, H Ph); 7.00 (3H, м, H Ph); 7.23 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 4.6$ , H-5); 8.09 (1H, д. д.,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.5$ , H-6); 8.43 (1H, д. д.,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.3$ , H-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 424 [ $\text{M}^+ + 1$ ] (80.9), 368 (100), 312 (4.2), 268 (6.8), 220 (4.7), 120 (1.1).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Khut, L. Turski, WO9425469, 1994; <http://v3.espacenet.com>
2. H. C. Hansen, F. Watjen, US Pat. 4968682, 1988; <http://v3.espacenet.com>
3. T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991.
4. R. Roeske, *J. Org. Chem.*, **28**, 1251 (1963).
5. J. Shishikura, H. Inami, S. Sakamoto, S. Tsukamoto, M. Sasamata, M. Okada, M. Fujii, US Pat. 6096743, 1990; <http://v3.espacenet.com>
6. K. A. Deal, M. J. Welch, *J. Med. Chem.*, **40**, 3986 (1997).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия  
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 26.11.2008