

И. В. Украинец, И. А. Тугайбей^а, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков^б,
А. В. Туров^в

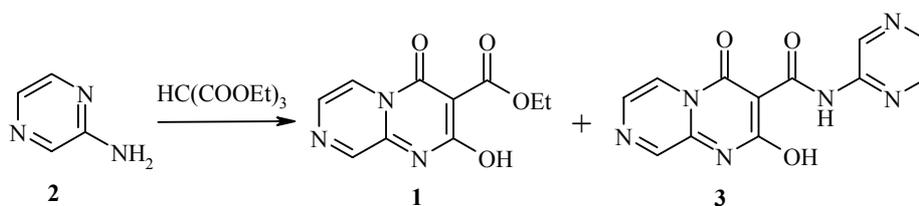
4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

143*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРАЗИНО[1,2-*a*]- ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Конденсацией аминопиразина с триэтилметантрикарбоксилатом синтезирован этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Согласно данным РСА, в кристалле полученное соединение существует в 2-гидрокси-4-оксоформе.

Ключевые слова: аминопиразин, 2-гидрокси-4-оксо-3-этоксикарбонил-4Н-пиразино[1,2-*a*]пиримидин, трис(этоксикарбонил)метан, РСА.

После детального изучения различных модификаций осуществления конденсации 2-аминопиридинов с триэтилметантрикарбоксилатом было найдено, что наиболее рациональным методом получения этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот является проведение синтеза в кипящем ксилоле при молярном соотношении реагентов 1 : 2 [2]. Эта же методика была с успехом использована и в синтезе 8-азааналога указанных выше гетероциклов, а именно этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1), представляющего интерес для дальнейшего синтеза биологически активных веществ, структурно близких к широко изучаемым нами производным 4-гидроксихинолона-2.



Как и в случае с 2-аминопиридинами, реакция аминопиразина (2) с триэтилметантрикарбоксилатом, к сожалению, не проходит однозначно и полностью подавить образование побочного пиразин-2-иламида 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3) не удастся. Следовательно, вопрос эффективного разделения продуктов реакции и здесь не теряет своей актуальности. Решить его удалось путем подбора наиболее подходящего для этой цели растворителя – им оказался ацетон, хорошо растворяющий этиловый эфир 1 и практически не растворяющий пиразин-2-иламид 3.

* Сообщение 142 см. [1].

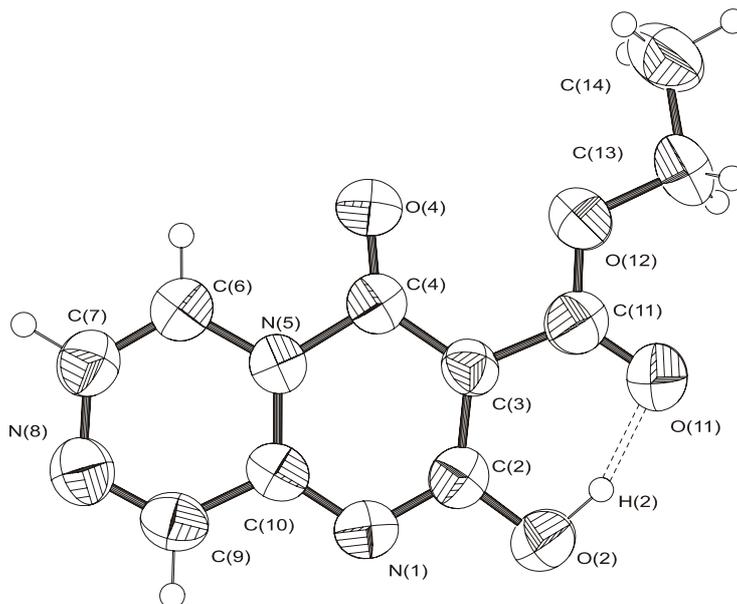


Рис. 1. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы эфира 1. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь

При исследовании строения этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты методом РСА было установлено, что в кристалле это соединение существует в биполярной 2,4-диоксоформе с протоном при атоме азота в положении 1 [2]. Казалось бы, такое незначительное изменение структуры, как замена атома углерода в положении 8 на азот, не должно существенно повлиять на пиримидиновую часть молекулы. Тем не менее, для этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) в тех же условиях зафиксирована уже исключительно 2-гидрокси-4-оксоформа (рис. 1, табл. 1, 2).

Т а б л и ц а 1

Межатомные расстояния (*l*) в структуре эфира 1

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N ₍₁₎ –C ₍₁₀₎	1.327(3)	N ₍₁₎ –C ₍₂₎	1.332(4)
C ₍₂₎ –O ₍₂₎	1.333(3)	C ₍₂₎ –C ₍₃₎	1.402(4)
C ₍₃₎ –C ₍₄₎	1.421(4)	C ₍₃₎ –C ₍₁₁₎	1.452(4)
C ₍₄₎ –O ₍₄₎	1.214(3)	C ₍₄₎ –N ₍₅₎	1.449(3)
N ₍₅₎ –C ₍₁₀₎	1.362(3)	N ₍₅₎ –C ₍₆₎	1.374(3)
C ₍₆₎ –C ₍₇₎	1.333(4)	C ₍₇₎ –N ₍₈₎	1.358(4)
N ₍₈₎ –C ₍₉₎	1.302(4)	C ₍₉₎ –C ₍₁₀₎	1.423(4)
C ₍₁₁₎ –O ₍₁₁₎	1.230(3)	C ₍₁₁₎ –O ₍₁₂₎	1.319(3)
O ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎	1.448(3)	C ₍₁₃₎ –C ₍₁₄₎	1.483(4)

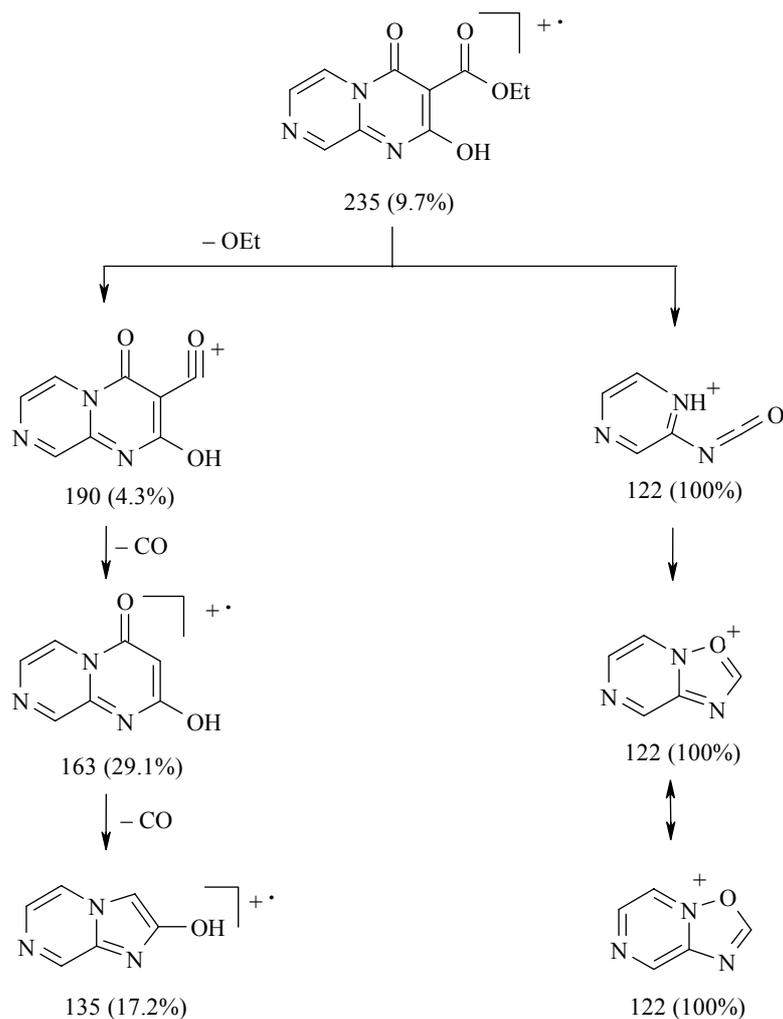
Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре эфира **1**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₎	117.0(2)	N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -O ₍₂₎	113.6(3)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	125.1(3)	O ₍₂₎ -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	121.2(3)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	118.9(3)	C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	118.8(3)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	122.2(3)	O ₍₄₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	129.1(3)
O ₍₄₎ -C ₍₄₎ -N ₍₅₎	117.2(3)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -N ₍₅₎	113.7(3)
C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎ -C ₍₆₎	119.8(3)	C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎ -C ₍₄₎	121.8(3)
C ₍₆₎ -N ₍₅₎ -C ₍₄₎	118.5(2)	C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -N ₍₅₎	119.7(3)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -N ₍₈₎	123.7(3)	C ₍₉₎ -N ₍₈₎ -C ₍₇₎	115.9(3)
N ₍₈₎ -C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	125.0(3)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎	123.5(3)
N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	120.6(3)	N ₍₅₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	115.9(3)
O ₍₁₁₎ -C ₍₁₁₎ -O ₍₁₂₎	121.8(3)	O ₍₁₁₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	122.7(3)
O ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	115.5(3)	C ₍₁₁₎ -O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	117.9(3)
O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	107.5(3)		

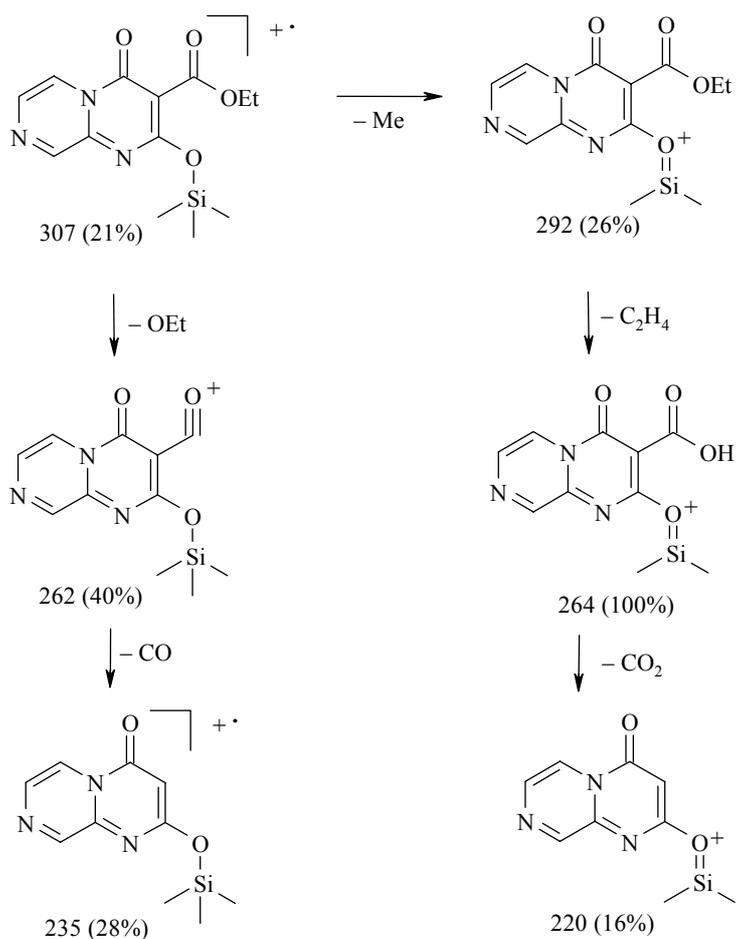
Все неводородные атомы молекулы эфира **1**, за исключением атома C₍₁₄₎, лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Копланарность сложноэфирного заместителя бициклическому фрагменту стабилизирована сильной внутримолекулярной водородной связью O₍₂₎-H_{(2)...O₍₁₁₎ (H...O 1.59 Å, O-H...O 158°), которая приводит также к удлинению связи C₍₁₁₎-O₍₁₁₎ до 1.230(3) Å по сравнению с ее средним значением 1.210 Å [3]. Такое положение заместителя при атоме C₍₃₎ приводит к сильному отталкиванию между отрицательно заряженными атомами O₍₄₎ и O₍₁₂₎, что, вероятно, обуславливает заметное увеличение валентного угла C₍₃₎-C₍₄₎-O₍₄₎ до 129.1(3)°. Этильная группа сложноэфирного заместителя находится в *ap*-конформации относительно связи C₍₁₁₎-O₍₁₂₎ (торсионный угол C₍₁₁₎-O₍₁₂₎-C₍₁₃₎-C₍₁₄₎ 172.97°). В пиразиновом цикле наблюдается тенденция к локализации электронной плотности. Длины связей C₍₆₎-C₍₇₎ 1.333(4) и N₍₈₎-C₍₉₎ 1.302(4) Å близки по своим значениям к среднему значению двойной связи 1.260, а значения длин связей N₍₅₎-C₍₆₎ 1.374(3), C₍₇₎-N₍₈₎ 1.358(4) и C₍₉₎-C₍₁₀₎ 1.423(4) Å – к среднему значению одинарной связи Csp^2-Csp^2 . В пиридиноновом ядре связи N₍₁₎-C₍₂₎ 1.332(4) и C₍₃₎-C₍₄₎ 1.421(4) Å укорочены, а связь C₍₂₎-C₍₃₎ 1.402(4) удлинена по сравнению с их средними значениями 1.376, 1.455 и 1.322 Å [3] соответственно.}

Несмотря на обнаруженную методом РСА существенную разницу в строении этиловых эфиров пиридо[1,2-*a*]пиримидин- и пиразино[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот, их поведение под действием электронного удара оказалось удивительно схожим. Так, например, подобно описанному ранее пиридопиримидину [2], при ионизации электронным ударом первоначальный разрыв связей C₍₄₎-N₍₅₎ и C₍₂₎-C₍₃₎ значительно преобладает над альтернативным разрушением этоксикарбонильной группировки и в пиразинопиримидине **1**:



Однотипная фрагментация молекулярных ионов, полностью исключая первичную деструкцию как пиридопиримидинового [2], так и пиразинопиримидинового ядер, отмечена также и при хромато-масс-спектрометрическом исследовании легколетучих 2-триметилсилоксипроизводных. Помимо возможности подтвердить индивидуальность изучаемых образцов (исходные 2-оксо- или 2-гидроксипроизводные при переводе в газовую фазу очень легко разлагаются) указанная модификация служит еще и доказательством более высокой термической устойчивости зафиксированных 2-гидроксиформ. У исходных соединений способность к таутомерным переходам сохраняется и, как следствие, наблюдается быстрое разрушение гетероциклического ядра.

В целом же практически одинаковое поведение этиловых эфиров пиридопиримидин- и пиразинопиримидин-3-карбоновых кислот свидетельствует о том, что в момент регистрации масс-спектров оба они находятся в состоянии примерно одного и того же резонансного гибрида, хотя при нормальных условиях таутомерное равновесие сильно сдвигается в одну из отмеченных выше сторон.



Спектр ЯМР ^1H эфира **1** полностью согласуется с данными РСА. В нем в области поглощения ароматических протонов имеются два дублета и синглет пирозинового фрагмента, а также сигналы этоксигруппы в виде характерных для нее квартета и триплета при 4.21 и 1.24 м. д. соответственно. Кроме того, в спектре имеется уширенный сигнал гидроксильного протона при 13.09 м. д.

Спектр ЯМР ^{13}C , хотя и не противоречит предполагаемой структуре молекулы, однако, содержит сильно уширенные сигналы при 165.0, 148.8 и 93.8 м. д. Это свидетельствует о наличии в растворе в ДМСО обменных процессов, которые, вероятнее всего, обусловлены таутомерией. Выяснить природу таутомерии можно, если произвести надежные отнесения углеродных сигналов в спектре. С этой целью мы измеряли двумерные спектры НМРС и НМВС для выявления гетероядерных корреляций ^1H - ^{13}C , соответственно, через 1 и через 2–3 химические связи.

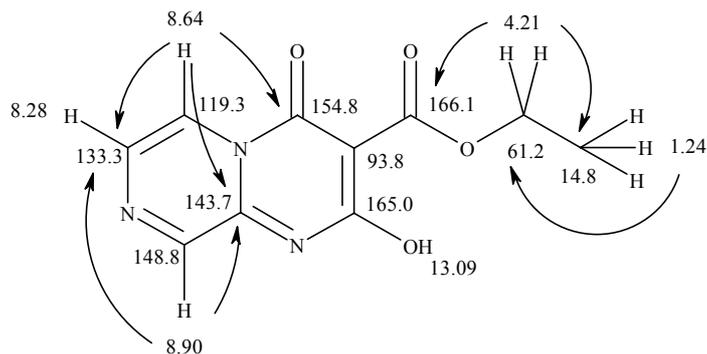
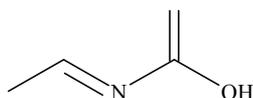


Таблица 3

Гетероядерные корреляции ^1H - ^{13}C , найденные для эфира **1**

δ , м. д.	HMQC	HMBC
13.09	–	–
8.90	148.8	154.8; 143.7; 133.3; 119.3
8.64	119.3	154.8; 143.7; 133.3
8.28	133.3	143.7; 119.3
4.21	61.2	166.1; 14.8
1.24	14.8	61.2

И хотя найденные гетероядерные корреляции немногочисленны (табл. 3), тем не менее, они все же позволяют надежно отнести сигналы в углеродном спектре. Так, наличие взаимодействия через три связи между сигналом протонов метиленовой группы и сигналом углерода при 166.1 м. д. позволяет отнести его к карбонильному атому углерода этоксикарбонильной группы. Аналогично, сигнал карбонильного атома углерода пириимидин-4-онового фрагмента можно отнести на основании его корреляции с одним из дублетов пиразиновых протонов. Корреляции для сигналов при 93.8 и 165.0 м. д. обнаружить не удалось. Однако их отнесение можно легко осуществить исходя из имеющегося химического окружения. Все найденные отнесения сигналов в протонном и углеродном спектрах эфира **1**, а также корреляции в спектре HMBC, послужившие для этого основанием, представлены на схеме. Как видно из приведенной схемы, уширенными в углеродном спектре оказались те сигналы, которые отвечают атомам углерода, входящим в состав фрагмента:



Это свидетельствует о том, что таутомерные превращения происходят именно в этой части молекулы. Однако, из-за уширения сигнала OH (или NH) гетероядерные корреляции для него не найдены, что не позволяет найти локализацию активного протона в растворе ДМСО.

Существование этилового эфира **1** и его пиридопириимидинового аналога в нейтральных растворах в виде равновесной смеси таутомеров подтверждает и УФ спектрофотометрия (рис. 2 и 3). Зарегистрированные в

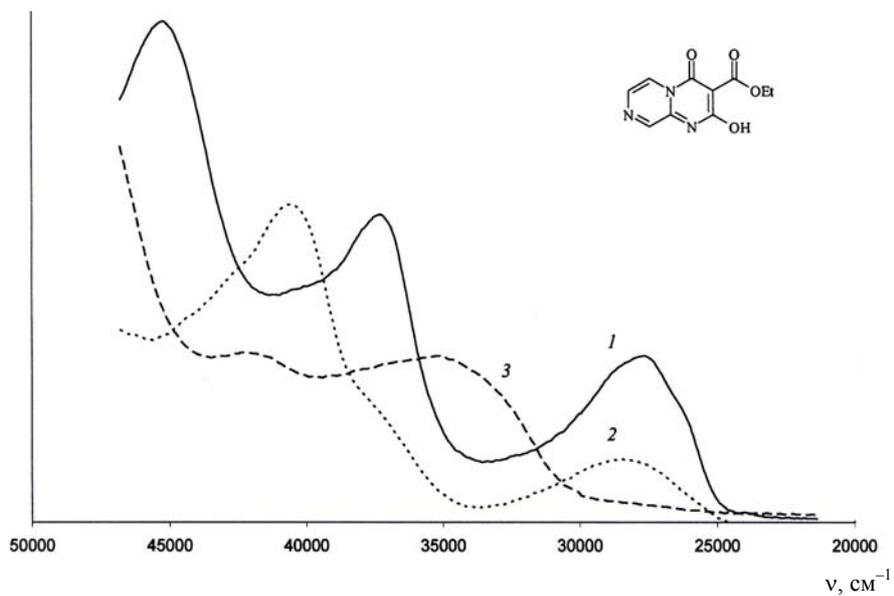


Рис. 2. Обзорные УФ спектры этилового эфира 1: 1 – в этаноле; 2 – с добавлением NaOH; 3 – с добавлением HCl

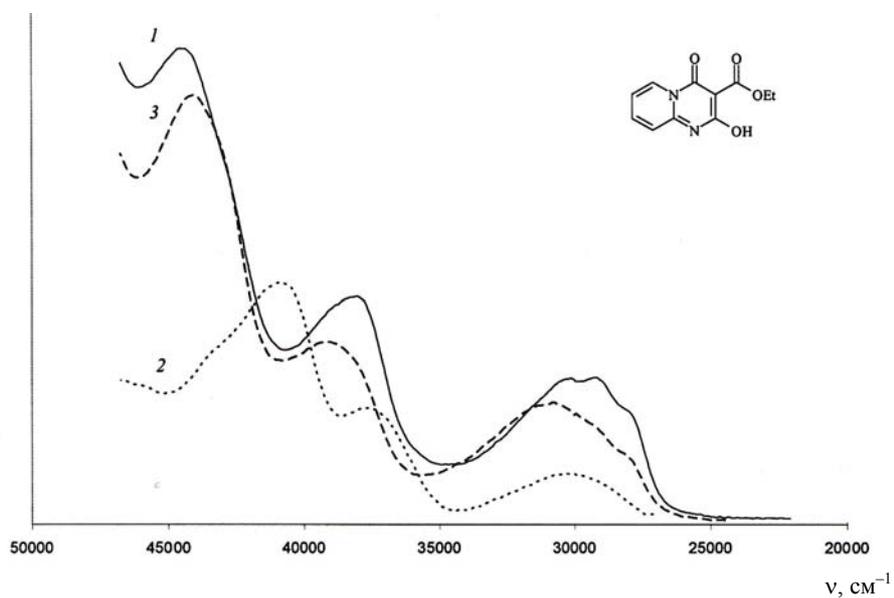


Рис. 3. Обзорные УФ спектры этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]-пиридин-3-карбоновой кислоты: 1 – в этаноле; 2 – с добавлением NaOH; 3 – с добавлением HCl

этаноле спектры мало чем отличаются друг от друга, что доказывает

наличие в их молекулах схожих систем сопряженных связей. Как и следовало ожидать, однотипные изменения происходят в спектрах и при переходе к щелочной среде, когда в обоих случаях 2-гидроксиформы заведомо существенно преобладают над остальными возможными таутомерами. И, наоборот, если после подкисления спектр пиразинопиримидина **1** из-за протонирования дополнительного гетероатома азота значительно меняется, то в случае пиридопиримидинового производного кислая среда на таутомерное равновесие практически не влияет.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C этилового эфира **1**, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц, соответственно, для ^1H и ^{13}C). Количество инкрементов в спектрах НМРС составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Спектр ЯМР ^1H пиразин-2-иламида **3** записан на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр эфира **1** получен на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 45–550 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца. Хромато-масс-спектр зарегистрирован на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ; для увеличения летучести эфир **1** переводили в 2-триметилсилоксипроизводное с помощью N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида; хроматографическая колонка Hewlett Packard-5MS: длина 25 м, внутренний диаметр 0.2 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 микрон, газ-носитель – гелий. УФ спектры записаны на спектрометре Specord M-40. В работе использованы коммерческие аминоквазилин и триэтилметантрикарбоксилат фирмы Fluka.

Этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1). Раствор 0.95 г (0.01 моль) аминоквазилина **2** и 4.21 г (0.02 моль) триэтилметантрикарбоксилата в 10 мл ксилола (использовалась коммерческая смесь изомеров) кипятят в течение 1.5 ч, предоставляя возможность выделяющемуся этанолу отгоняться через подходящий дефлегматор. Охлаждают, прибавляют 50 мл гексана. Через 2–3 ч выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Полученное техническое вещество обрабатывают 20 мл кипящего ацетона и фильтруют горячим. Остаток, полученный после удаления растворителя из фильтрата, представляет собой целевой эфир **1**. Выход 1.95 г (83%). Т. пл. 191–193 °С (ацетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.09 (1H, уш. с, OH); 8.90 (1H, д, $J = 1.0$, H-9); 8.64 (1H, д. д, $J = 4.6$ и $J = 1.1$, H-6); 8.28 (1H, д, $J = 4.6$, H-7); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 166.1 (CO₂), 165.0 (C₍₂₎), 154.8 (C₍₄₎), 148.8 (C₍₉₎), 143.7 (C_(9a)), 133.3 (C₍₇₎), 119.3 (C₍₆₎), 93.8 (C₍₃₎), 61.2 (OCH₂), 14.8 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [M]⁺ (9.7), 190 [M–OEt]⁺ (4.3), 163 [M–COOC₂H₄]⁺ (29.1), 135 [M–CO₂C₂H₄–CO]⁺ (17.2), 122 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 [M]⁺ (21), 292 [M–Me]⁺ (26), 264 [M–Me–C₂H₄]⁺ (100), 262 [M–OEt]⁺ (40), 235 [M–OEt–CO]⁺ (28), 234 [M–OEt–CO–H]⁺ (39), 220 [M–Me–C₂H₄–CO₂]⁺ (16), 207 (16). Найдено, %: C 51.16; H 3.97; N 17.78. C₁₀H₉N₃O₄. Вычислено, %: C 51.07; H 3.86; N 17.87.

Пиразин-2-иламид 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиразино[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3). Не растворившийся в горячем ацетоне остаток на фильтре (см. пример по синтезу эфира **1**) высушивают. Выход 0.28 г (10%). Т. пл. 314 °С (с разл., из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.65 (1H, с, OH); 13.03 (1H, с, NH);

9.43 (1H, с, Н-3'); 9.08 (1H, с, Н-9); 8.77 (1H, д, $J = 4.5$, Н-6); 8.47 (2H, с, Н-5',6'); 8.39 (1H, д, $J = 4.8$, Н-7). Найдено, %: С 50.63; Н 2.75; N 29.68. $C_{12}H_8N_6O_3$. Вычислено, %: С 50.71; Н 2.84; N 29.57.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы эфира **1** (табл. 1, 2) моноклинные (этанол), при 20 °С: $a = 4.867(3)$, $b = 23.872(7)$, $c = 8.920(3)$ Å, $\beta = 91.13(4)^\circ$, $V = 1036.2(8)$ Å³, $M_r = 235.20$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.508$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.019$ мм⁻¹, $F(000) = 488$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1852 отражений (1738 независимых, $R_{\text{int}} = 0.038$) измеряли на дифрактометре CAD4 (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Дифрактометрический эксперимент проводили на кристалле с линейными размерами $0.3 \times 0.3 \times 0.01$ мм ($3.70 \leq \theta \leq 65.02^\circ$; область индексов h, k, l : $-5 \leq h \leq 5, 0 \leq k \leq 28, 0 \leq l \leq 10$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [4]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $R_1 = 0.046$, $wR_2 = 0.090$ по 1738 отражениям ($S = 0.948$). Полная кристаллографическая информация по соединению **1** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC № 650130). Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация показаны на рис. 1, полученном с использованием программы ORTEP3 [5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. И. Набока, *XTC*, 239 (2008).
2. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Г. П. Петюнин, И. А. Тугайбей, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, А. В. Туров, *XTC*, 864 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 729 (2007)].
3. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
4. G. M. Sheldrick, *SHELX97. Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. Univ. of Göttingen, Germany*, 1997.
5. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **30**, 565 (1997).

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 08.06.2007

^aХарьковская медицинская академия последипломного
образования, Харьков 61176, Украина
e-mail: igor_doctor@rambler.ru

^bМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: rybakov@biocryst.phys.msu.ru

^вКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua