

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Г. П. Петюнин, И. А. Тугайбей,
В. Б. Рыбаков^а, В. В. Чернышев^а, А. В. Туров^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

120*. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Предложен улучшенный метод получения и очистки этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот. По данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, в растворе ДМСО синтезированные соединения существуют в 2-гидрокси-4-оксоформе, тогда как в кристалле, по крайней мере в случае незамещенного производного, РСА зафиксирована биполярная 2,4-диоксоформа.

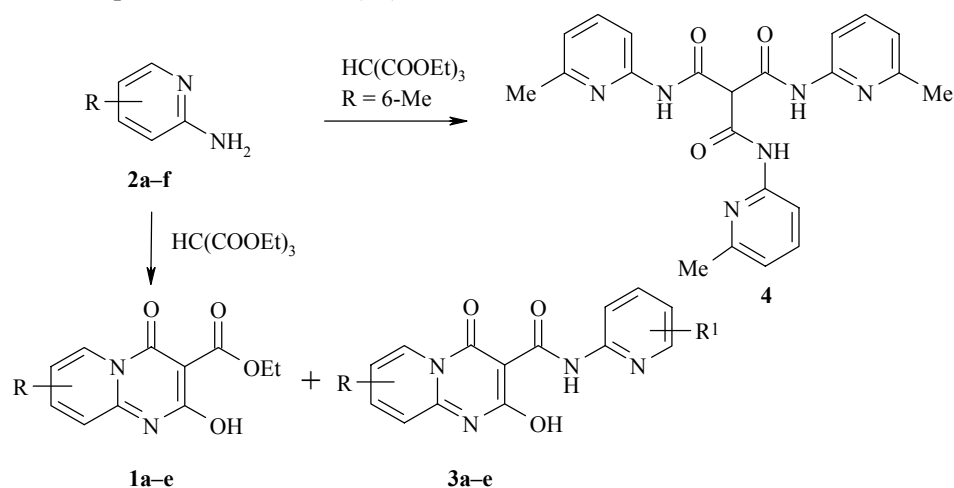
Ключевые слова: 2-аминопиридины, гетероциклические производные трикарбонилметана, 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновые кислоты, сложные эфиры, РСА.

Интерес к производным 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов обусловлен прежде всего широким спектром их биологической активности. Так, на основе этой молекулярной системы синтезированы бициклические диазасахара, способные высокоспецифично ингибировать β-глюкозидазу [2]. 2-(Бензизотиазол-2)ильное производное представлено в качестве нового орального ингибитора эластазы лейкоцитов человека, пригодного для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, астмы, эмфиземы, цистических фиброзов и различных воспалительных реакций [3]. Замещенные этилендиамины, содержащие фрагмент пиридо[1,2-*a*]пиримидина, эффективны в борьбе с микобактериальными инфекциями, причем не только туберкулезными [4]. 4-Оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамиды применяются как средства для профилактики желудочных повреждений, вызванных применением нестероидных противовоспалительных средств [5]. 2-Амино-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-оны активно ингибируют агрегацию тромбоцитов человека [6], а их аналоги с фрагментом тетразола в положении 3 – синтез лейкотриенов [7].

В продолжение проводимых нами исследований по разработке препаративных методов синтеза, изучению строения, реакционной способности, химических превращений и биологических свойств 4-гидроксихинолин-2-онов и родственных им гетероциклов, данное сообщение посвящено этиловым эфирам 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот.

* Сообщение 119 см. [1].

Известен способ получения этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1a**), заключающийся в конденсации 2-аминопиридина **2a** с триэтилметантрикарбоксилатом в кипящем бромбензоле [8]. Во избежание образования побочных продуктов предложено использовать двукратный избыток триэтилметантрикарбоксилата и относительно большой объем растворителя. Хроматографический мониторинг (хотя и не совсем понятно, содержание какого именно продукта контролировалось) позволил определить, что реакция заканчивается через 6 ч. После удаления бромбензола и кристаллизации эфир **1a** получен с выходом 68%. Неоднократное воспроизведение описанной методики и более тщательный анализ состава образующейся при этом реакционной смеси показали, что подавить нежелательные химические превращения все же не удастся, поскольку в среднем около 20% 2-аминопиридина расходуется на образование побочного пиридил-2-амида 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**3a**).



1 a R = H, **b** R = 7-Cl, **c** R = 7-Me, **d** R = 8-Me, **e** R = 9-Me; **2 a** R = H, **b** R = 5-Cl, **c** R = 5-Me, **d** R = 4-Me, **e** R = 3-Me, **f** R = 6-Me; **3 a** R = R¹ = H, **b** R = 7-Cl, R¹ = 5-Cl, **c** R = 7-Me, R¹ = 5-Me, **d** R = 8-Me, R¹ = 4-Me, **e** R = R¹ = 6-Me

С целью подбора более рациональных условий синтеза эфира **1a** нами изучено несколько модифицированных методик его получения. При этом варьировались как молярное соотношение между вступающими в реакцию реагентами (с 10, 20, 50 и 100% избытком триэтилметантрикарбоксилата), так и применяющиеся вспомогательные растворители с широким диапазоном температур кипения (толуол, ксилол, нитробензол). Были также поставлены опыты и в тройном избытке чистого триэтилметантрикарбоксилата.

По итогам проведенной серии экспериментов установлено, что наилучшие результаты могут быть достигнуты при проведении синтеза в кипящем ксилоле при двукратном избытке триэтилметантрикарбоксилата. Избежать образования пиридил-2-амида **3a** не удалось ни в одном из примеров. Очевидно, это является следствием прямого амидирования предварительно сформировавшегося гетероциклического эфира **1a** 2-аминопиридином, так как, во-первых, амид **3a** выделен и после проведения реакции в сравнительно низкокипящем толуоле, а, во-вторых, для

превращений типа термической внутримолекулярной циклизации промежуточного этилового эфира бис(пиридин-2-илкарбамоил)уксусной кислоты необходимы гораздо более жесткие условия [9]. Тем не менее, замена бромбензола на ксилол позволяет несколько повысить выход целевого эфира **1a** при одновременном снижении количества нежелательного пиридил-2-амида **3a**.

Подобно 2-аминопиридину в условиях изучаемой реакции ведут себя и его многие замещенные аналоги **2b–e**. Соответствующие этиловые эфиры 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот **1b–e** выделены с хорошими выходами, хотя в некоторых случаях и наблюдаются специфические особенности. Так, например, реакция триэтилметантрикарбоксилата с 2-амино-3-метилпиридином (**2e**) приводит к образованию исключительно эфира **1e**. Вероятно, его амидирование предотвращает соседство метильной и аминогрупп в аминопиридине **2e**. В случае 2-амино-6-метилпиридина (**2f**) "нормальному" протеканию реакции препятствует также метильная группа, но блокирующая доступ уже к другому реакционному центру – пиридиновому атому азота (точнее к циклической группе NH иминоформы промежуточного пиридил-2-амида диэтоксикарбонилуксусной кислоты). В результате проведение синтеза в бромбензоле дает смесь метантри-N-(6-метилпиридин-2-ил)карбоксамиды (**4**) и 6-метилпиридил-2-амида **3e** в соотношении примерно 1:1 (по данным спектра ЯМР ^1H), тогда как в кипящем ксилоле амид **3e** оказывается единственным продуктом конденсации триэтилметантрикарбоксилата с соединением **2f**. Интересно, что ни в одном из опытов не удалось обнаружить даже следов этилового эфира 2-гидрокси-6-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Данное обстоятельство позволяет предположить, что пути формирования амидов **3** не ограничиваются только рассмотренными выше вариантами.

Следует отметить, что необходимость разделения продуктов реакции возникает в большинстве случаев независимо от условий проведения синтеза. Нами показано, что весьма эффективно эту задачу удается решить простой обработкой реакционной смеси горячей водой или другим, указанным в экспериментальной части растворителем, в которых амиды **3** практически нерастворимы, тогда как эфиры **1** кристаллизуются с очень высокой степенью чистоты.

Все полученные эфиры **1a–e** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, мало растворимые в холодной воде и, как правило, хорошо в горячей.

По данным РСА (рис. 1 и 2, табл. 1 и 2), проведенного на примере эфира **1a**, выявлено, что его бициклический фрагмент и атомы $\text{O}_{(2)}$, $\text{O}_{(4)}$ и $\text{C}_{(11)}$ лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. Альтернирование связей во фрагменте $\text{N}_{(5)}\text{--C}_{(6)}\text{--C}_{(7)}\text{--C}_{(8)}\text{--C}_{(9)}\text{--C}_{(10)}\text{--N}_{(1)}$ (значения длин связей $\text{N}_{(5)}\text{--C}_{(6)}$ 1.381(5), $\text{C}_{(7)}\text{--C}_{(8)}$ 1.402(7), $\text{C}_{(9)}\text{--C}_{(10)}$ 1.404(5) Å более близки к одинарным связям, а связи $\text{C}_{(6)}\text{--C}_{(7)}$ 1.353(7), $\text{C}_{(8)}\text{--C}_{(9)}$ 1.355(6), $\text{C}_{(10)}\text{--N}_{(1)}$ 1.339(4) Å – ближе к двойным), отсутствие атома водорода при $\text{C}_{(3)}$ – объективно он находится у атома $\text{N}_{(1)}$, а также длины связей $\text{C}_{(2)}\text{--C}_{(3)}$ 1.441(4), $\text{C}_{(3)}\text{--C}_{(4)}$ 1.414(5), $\text{C}_{(3)}\text{--C}_{(11)}$ 1.472(5) Å позволяют сделать вывод, что в крис-

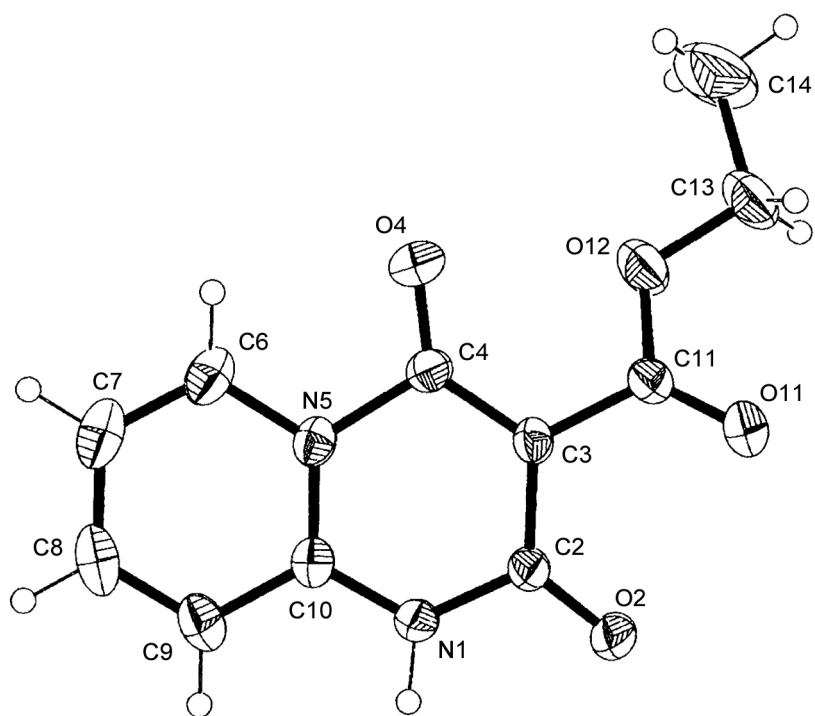


Рис. 1. Нумерация атомов и пространственное строение молекулы эфира **1a**

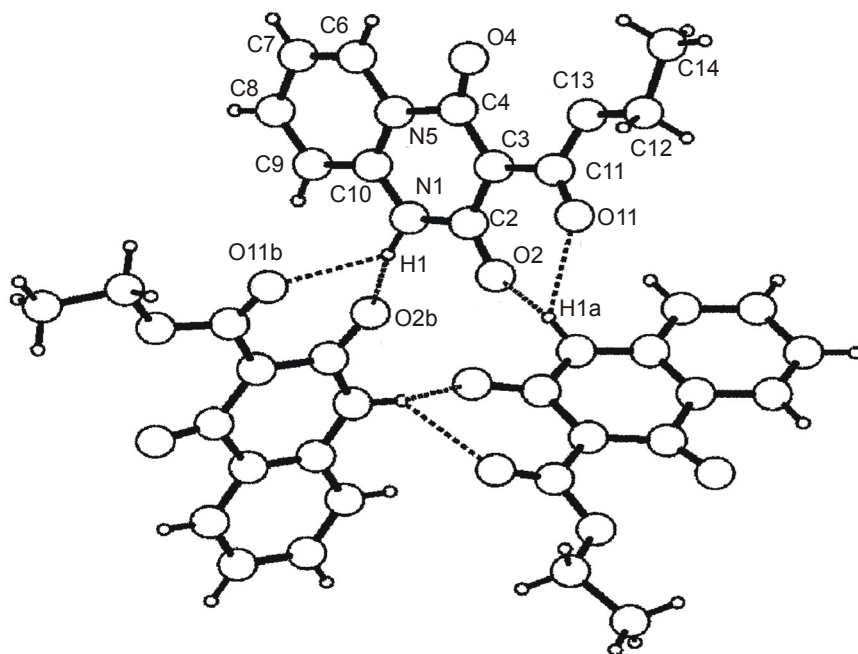


Рис. 2. Система межмолекулярных водородных связей в кристалле эфира **1a**

Т а б л и ц а 1

Межатомные расстояния (*l*) в структуре эфира 1a

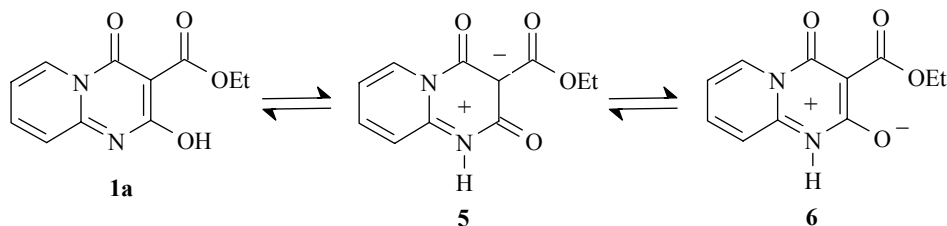
Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	1.339(4)	C ₍₇₎ -H ₍₇₎	0.9300
N ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.386(4)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1.355(6)
N ₍₁₎ -H ₍₁₎	0.91(5)	C ₍₈₎ -H ₍₈₎	0.9300
C ₍₂₎ -O ₍₂₎	1.232(4)	C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	1.404(5)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.441(4)	C ₍₉₎ -H ₍₉₎	0.9300
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.414(5)	C ₍₁₁₎ -O ₍₁₁₎	1.199(5)
C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	1.472(5)	C ₍₁₁₎ -O ₍₁₂₎	1.321(5)
C ₍₄₎ -O ₍₄₎	1.197(4)	O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	1.431(5)
C ₍₄₎ -N ₍₅₎	1.500(5)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	1.507(7)
N ₍₅₎ -C ₍₁₀₎	1.352(4)	C ₍₁₃₎ -H _(13A)	0.9700
N ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.381(5)	C ₍₁₃₎ -H _(13B)	0.9700
C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.353(7)	C ₍₁₄₎ -H _(14A)	0.9600
C ₍₆₎ -H ₍₆₎	0.9300	C ₍₁₄₎ -H _(14B)	0.9600
C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.402(7)	C ₍₁₄₎ -H _(14C)	0.9600

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре эфира 1a

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₎	125.9(3)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -H ₍₈₎	119.9
C ₍₁₀₎ -N ₍₁₎ -H ₍₁₎	112(3)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎ -C ₍₁₀₎	120.1(4)
C ₍₂₎ -N ₍₁₎ -H ₍₁₎	121(3)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎ -H ₍₉₎	120.0
O ₍₂₎ -C ₍₂₎ -N ₍₁₎	117.1(3)	C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎ -H ₍₉₎	120.0
O ₍₂₎ -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	126.6(3)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎	118.9(3)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	116.2(3)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	122.2(3)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	122.0(3)	N ₍₅₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₉₎	118.9(3)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	119.0(3)	O ₍₁₁₎ -C ₍₁₁₎ -O ₍₁₂₎	121.5(4)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₁₁₎	118.8(3)	O ₍₁₁₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	125.2(4)
O ₍₄₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	130.9(4)	O ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₃₎	113.2(3)
O ₍₄₎ -C ₍₄₎ -N ₍₅₎	114.5(3)	C ₍₁₁₎ -O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	117.7(4)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -N ₍₅₎	114.6(3)	O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	106.9(4)
C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎ -C ₍₆₎	121.1(3)	O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -H _(13A)	110.3
C ₍₁₀₎ -N ₍₅₎ -C ₍₄₎	122.3(3)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₃₎ -H _(13A)	110.3
C ₍₆₎ -N ₍₅₎ -C ₍₄₎	116.5(3)	O ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎ -H _(13B)	110.3
C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -N ₍₅₎	120.4(4)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₃₎ -H _(13B)	110.3
C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -H ₍₆₎	119.8	H _(13A) -C ₍₁₃₎ -H _(13B)	108.6
N ₍₅₎ -C ₍₆₎ -H ₍₆₎	119.8	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎ -H _(14A)	109.5
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₈₎	119.3(4)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎ -H _(14B)	109.5
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -H ₍₇₎	120.3	H _(14A) -C ₍₁₄₎ -H _(14B)	109.5
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -H ₍₇₎	120.3	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎ -H _(14C)	109.5
C ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	120.2(4)	H _(14A) -C ₍₁₄₎ -H _(14C)	109.5
C ₍₉₎ -C ₍₈₎ -H ₍₈₎	119.9	H _(14B) -C ₍₁₄₎ -H _(14C)	109.5

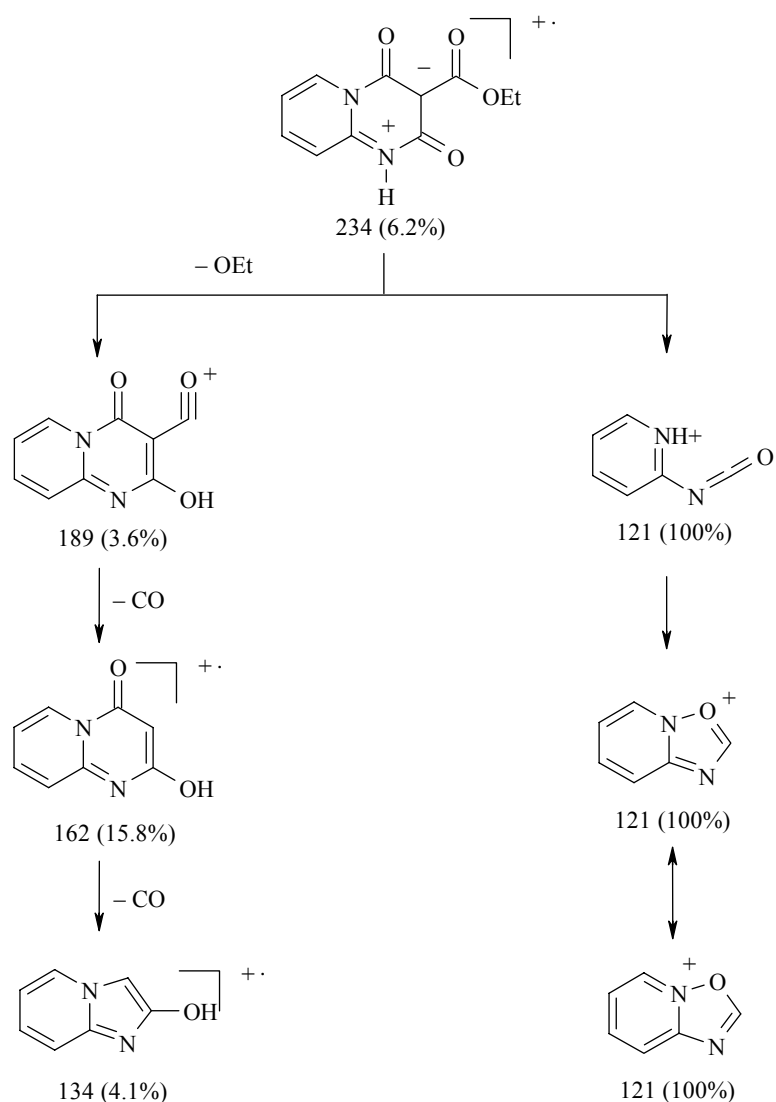
тале эфир **1a** представляет собой внутреннюю соль, в которой положительный заряд сосредоточен на атоме N₍₁₎, а отрицательный – на атоме C₍₃₎. Удлинение связи C₍₂₎–O₍₂₎ 1.232(4) Å по сравнению с ее средним значением 1.210 Å [10], которому способствует также межмолекулярная водородная связь N₍₁₎–H₍₁₎...O_(2b) (0.33–y, 0.66+x–y, z–0.3) H...O 2.01 Å, N–H...O 149°, и укорочение связи C₍₂₎–C₍₃₎ 1.441(4) Å по сравнению со средним значением 1.455 Å позволяют представить строение молекулы этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1a**) в кристалле как резонансный гибрид двух биполярных структур **5** и **6** с преимущественным вкладом 2,4-диоксо-формы **5**.



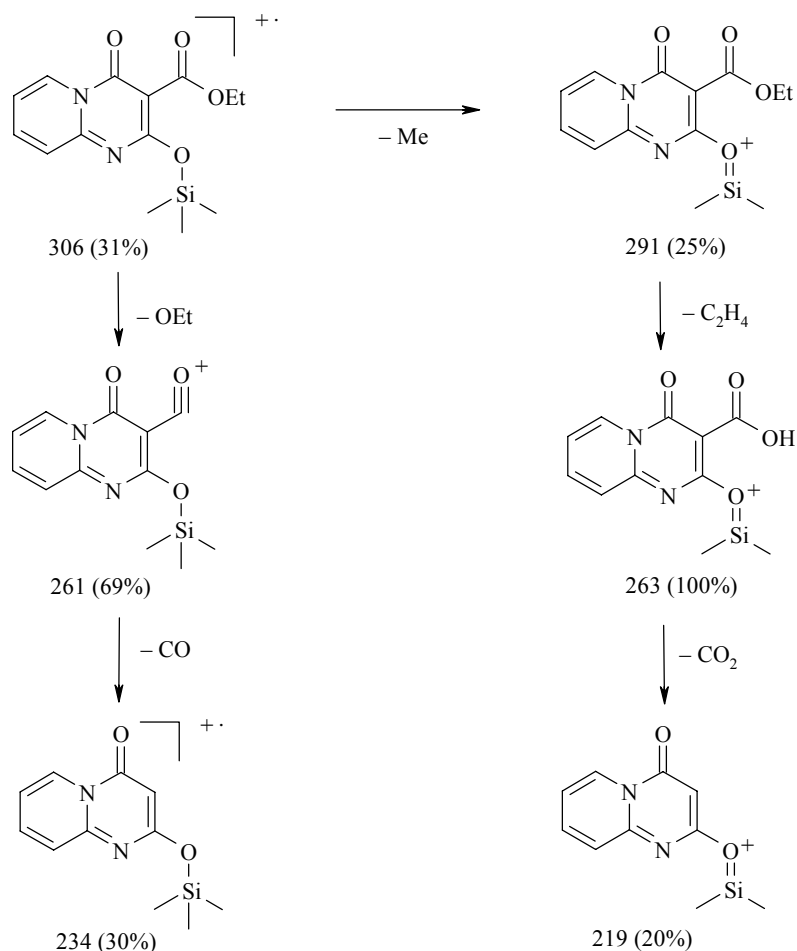
Карбонильная группа сложноэфирного заместителя при атоме C₍₃₎ несколько некопланарна плоскости бицикла (торсионный угол O₍₁₁₎–C₍₁₁₎–C₍₃₎–C₍₂₎ –16.39°). Такое положение сложноэфирного заместителя приводит к существенному отталкиванию между отрицательно заряженными атомами кислорода, что обуславливает заметное увеличение валентных углов O₍₄₎–C₍₄₎–C₍₃₎ до 130.9(4) и O₍₂₎–C₍₂₎–C₍₃₎ до 126.6(3)°. При этом возникает укороченный внутримолекулярный контакт H₍₆₎...O₍₄₎ 2.29 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.46 Å [11]). Этильный заместитель в сложноэфирной группе находится в *ap*-положении относительно связи C₍₃₎–C₍₁₁₎, а атом C₍₁₄₎ – в *ap*-конформации относительно связи C₍₁₁₎–O₍₁₂₎ (торсионные углы C₍₁₃₎–O₍₁₂₎–C₍₁₁₎–C₍₃₎ 176.1; C₍₁₄₎–C₍₁₃₎–O₍₁₂₎–C₍₁₁₎ –176.1°). В кристалле эфира **1a** образуется интересная система межмолекулярных водородных связей N₍₁₎–H₍₁₎...O_(2b) и N₍₁₎–H₍₁₎...O_(11b), благодаря которой три молекулы располагаются и удерживаются вокруг оси третьего порядка (рис. 2).

Таким образом, из результатов РСА следует, что по крайней мере один из синтезированных 2-гидрокси-4-оксо-3-этоксикарбонил-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **1**, а именно незамещенный эфир **1a**, в кристалле существует в биполярной 2,4-диоксоформе.

К аналогичному выводу приводит изучение строения эфиров **1a–e** и методом масс-спектрометрии. Установлено, что при ионизации электронным ударом эти соединения образуют молекулярные ионы, распадающиеся по одинаковой схеме, рассмотренной на примере эфира **1a**. Низкая интенсивность пиков как молекулярного, так и последующих осколочных ионов вплоть до пика фрагмента с *m/z* 121 свидетельствует о том, что в 2,4-диоксоформе вероятность первоначального разрушения сложноэфирной группировки гораздо ниже, чем разрыв связей C₍₄₎–N и C₍₂₎–C₍₃₎, приводящий к образованию протонированного изоцианата с *m/z* 121, который, очевидно, далее изомеризуется в более устойчивый ароматический ион оксадиазолопиридина.

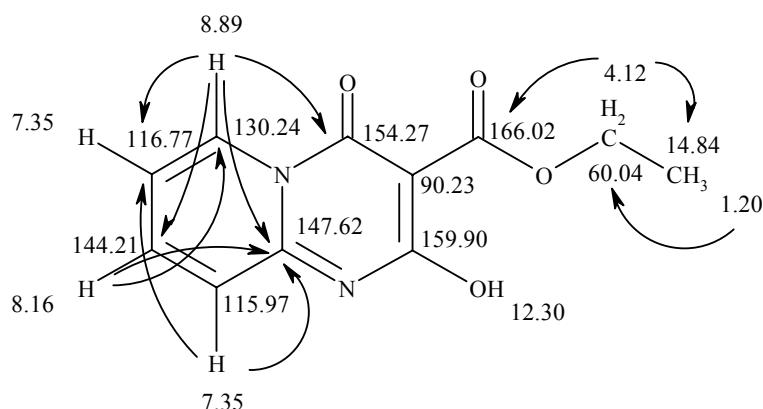


Попытки проверить чистоту эфиров **1a–e** на комплексном приборе, состоящем из газового хроматографа и масс-спектрометра в качестве детектора, оказались безуспешными из-за легкого разложения исследуемых веществ при их переводе в газовую фазу. Для увеличения летучести их превращали в 2-триметилсилоксипроизводные, что позволило подтвердить хроматографическую индивидуальность синтезированных соединений и, кроме того, отметить совершенно иное масс-спектрометрическое поведение модифицированных образцов по сравнению с исходными эфирами **1a–e**. Блокирование 2-гидроксигруппы (т. е. фактическое устранение способности эфиров **1a–e** к таутомерным переходам) приводит к тому, что первичная фрагментация пиридо[1,2-*a*]пиримидинового цикла оказывается полностью подавленной.



Вместе с тем, в литературе эфир **1a** описан как производное 2-гидрокси-4-оксопиридо[1,2-*a*]пиримидина [8]. Анализ спектров ЯМР ^1H эфиров **1a–e** показывает, что все они однотипны и в принципе не противоречат ни одной из возможных таутомерных форм. Говоря иначе, однозначно трактовать строение полученных соединений в растворе на основании только лишь этих данных не представляется возможным. Например, предположим, что в спектре ЯМР ^1H эфира **1a** в наиболее слабом поле, при 12.30 м. д., расположен сигнал гидроксильного протона. Сигнал этот сильно уширен. Одновременно уширен и сигнал остаточной воды при 3.3 м. д. Это свидетельствует о достаточно быстром протонном обмене между гидроксильным протоном и водой. Наличие такого обмена является большим препятствием для корреляционных экспериментов, поскольку за время периода смешивания в импульсной последовательности гидроксильный протон успевает полностью отрелаксировать. Соответственно, в спектре НМВС для гидроксильного протона корреляций не найдено. Поэтому прямо установить его локализацию из спектра не удастся. Сигналы ароматических протонов дают в протонном спектре характерную для пиридина картину. В наиболее слабом поле, при 8.89 м. д., расположен сигнал протона Н-6. На его химический сдвиг

вливают, с одной стороны, наличие соседнего гетероциклического атома азота, а с другой стороны, неподеленная электронная пара кислорода при C₍₄₎. В достаточно слабом поле, при 8.16 м. д., расположен и сигнал протона Н-8, который формально является γ-пиридиновым. Остальные два ароматических протона дают совпадающие сигналы при 7.35 м. д. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹³С сделано на основании корреляционного спектра НМВС. В данном случае, вследствие малого количества сигналов, протонированные атомы углерода можно отнести на основании наличия остаточных корреляций через одну связь, а четвертичные атомы углерода отнесены на основании корреляций через 2–3 химических связи (табл. 3).



Отнесение сигнала атома C₍₄₎ следует из наличия корреляции с протоном Н-6. Узловой атом углерода между двумя гетероциклическими атомами азота можно отнести по наличию корреляций с атомами Н-6,8 и Н-9. Карбонильный атом углерода сложноэфирного заместителя можно отнести на основании его корреляции с сигналом протонов метиленовой группы. Для двух атомов углерода корреляции не обнаружены. Поскольку в спектре неотнесенными оказались сигналы при 90.23 и 159.90 м. д., то первый из них следует отнести к атому C₍₃₎, а второй – к C₍₂₎.

Спектры ЯМР ¹³С эфиров **1a–e** также оказались схожими, причем их детальное рассмотрение показывает, что сигналы атомов C₍₂₎ и C₍₉₎ имеют ширину в 3–4 раза большую, чем ширина остальных сигналов. Эти сигналы соответствуют атомам углерода, расположенным вблизи атома N₍₁₎.

Т а б л и ц а 3

Корреляции, найденные для эфира **1a**

δ, м. д.	НМВС, одна связь	НМВС, 2–3 химических связи
12.30	–	–
8.89	130.24	154.27, 147.62, 144.21, 116.77
8.16	144.21	147.62, 130.24
7.35	116.77, 115.97	147.62, 130.24, 116.77, 115.97
4.12	60.04	166.02, 14.84
1.20	14.84	60.04

Уширение сигналов чаще всего связано с наличием обменных

процессов, из чего следует, что в эфирах **1a–e** атом водорода, скорее всего, не фиксирован при гидроксильной группе 2-ОН, а имеет место равновесие представленных на схеме двух таутомерных форм, хотя данный факт и не является однозначным подтверждением наличия такой таутомерии.

Полезную дополнительную информацию дает также сравнение экспериментальных спектров ЯМР ^{13}C с расчетными. Вычисления, проведенные для всех таутомеров по нескольким программам, показывают, что наиболее близкими к реальным являются расчетные спектры 2-гидроксиформ. Особенно показательны в этом плане сигналы атомов углерода в положениях 3 пиридо[1,2-*a*]пиримидиновых ядер: их среднее значение для 2-гидроксиформы составляет 89.4, тогда как для всех остальных таутомеров ~65 м. д. В экспериментальных же спектрах указанные сигналы находятся в области 90 м. д., на основании чего логично предположить, что в растворе ДМСО синтезированные соединения представлены преимущественно 2-гидроксиформами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C эфиров **1a–e**, ЯМР ^1H , а также гетероядерный корреляционный спектр НМВС эфира **1a** получены на спектрометре Varian Mercury-400 (100 и 400 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 . Спектры ЯМР ^1H остальных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 . Во всех случаях внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры эфиров **1a–e** получены на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 45–550 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ; для увеличения летучести эфиры **1a–e** переводили в 2-триметилсилоксипроизводные 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 мкм, газ-носитель – гелий. В работе использованы коммерческие 2-аминопиридины и триэтилметантрикарбоксилат фирмы Fluka.

Этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1a). Раствор 0.94 г (0.01 моль) 2-аминопиридина **2a** и 4.21 мл (0.02 моль) триэтилметантрикарбоксилата в 10 мл ксилола (использовалась коммерческая смесь изомеров) кипятят 1–1.5 ч, предоставляя возможность выделяющемуся этанолу отгоняться через дефлегматор. Охлаждают, прибавляют 50 мл гексана. Через 2–3 ч выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат (при больших загрузках непрореагировавший триэтилметантрикарбоксилат легко регенерируется из фильтрата). Полученное соединение обрабатывают 20 мл кипящей воды и фильтруют. Из фильтрата выкристаллизовывается эфир **1a**. Выход 1.78 г (76%). Т. пл. 220–222 °С (вода). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.30 (1H, уш. с, ОН); 8.89 (1H, д. д., $J = 7.4$ и $J = 1.0$, Н-6); 8.16 (1H, т. д., $J = 7.8$ и $J = 1.4$, Н-8); 7.41–7.32 (2H, м, Н-7,9); 4.12 (2H, к, $J = 7.0$, ОСН₂); 1.20 (3H, т, $J = 7.0$, СН₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 166.02 (СО₂), 159.90 (C₍₂₎), 154.27 (C₍₄₎), 147.62 (C_(9a)), 144.21 (C₍₈₎), 130.24 (C₍₆₎), 116.77 (C₍₇₎), 115.97 (C₍₉₎), 90.23 (C₍₃₎), 60.04 (ОСН₂), 14.84 (СН₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 [M]⁺ (6.2), 189 [M–OEt]⁺ (3.6), 162 [M–COOC₂H₄]⁺ (15.8), 134 [M–CO₂C₂H₄–CO]⁺ (4.1), 121 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 [M]⁺ (31), 291 [M–Me]⁺ (25), 263 [M–Me–C₂H₄]⁺ (100), 261 [M–OEt]⁺ (69), 234 [M–OEt–CO]⁺ (30), 233 [M–OEt–CO]⁺ (58), 219 [M–Me–C₂H₄–CO₂]⁺ (20), 206 (38).

Соединения 1b–e получают по методике предыдущего опыта.

Этиловый эфир 2-гидрокси-4-оксо-7-хлор-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1b). Выход 70%. Т. пл. 203–205 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):

12.66 (1H, уш. с, OH); 8.88 (1H, д, $J = 2.4$, H-6); 8.23 (1H, д. д, $J = 8.3$ и $J = 2.4$, H-8); 7.38 (1H, д, $J = 9.3$, H-9); 4.14 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 165.90 (CO₂), 160.50 (C₍₂₎), 153.72 (C₍₄₎), 147.12 (C_(9a)), 143.76 (C₍₈₎), 127.84 (C₍₉₎), 123.15 (C₍₆₎), 118.86 (C₍₇₎), 90.03 (C₍₃₎), 60.26 (OCH₂), 14.80 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268 [M]⁺ (34.6), 223 [M-OEt]⁺ (4.7), 196 [M-CO₂C₂H₄]⁺ (27.7), 168 [M-CO₂C₂H₄-CO]⁺ (59.6), 155 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 340 [M]⁺ (38), 325 [M-Me]⁺ (30), 297 [M-Me-C₂H₄]⁺ (100), 295 [M-OEt]⁺ (62), 268 [M-OEt-CO]⁺ (37), 267 [M-OEt-CO]⁺ (51), 253 [M-Me-C₂H₄-CO]⁺ (26), 240 (30). В обоих случаях значения m/z приведены только для изотопа ³⁵Cl. Найдено, %: C 49.30; H 3.47; N 10.35. C₁₁H₉ClN₂O₄. Вычислено, %: C 49.18; H 3.38; N 10.43.

Этиловый эфир 2-гидрокси-7-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1c). Выход 77%. Т. пл. 207–209 °С (вода). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 12.31 (1H, уш. с, OH); 8.73 (1H, с, H-6); 8.05 (1H, д. д, $J = 8.6$ и $J = 1.6$, H-8); 7.30 (1H, д, $J = 8.9$, H-9); 4.13 (2H, к, $J = 7.2$, OCH₂); 2.36 (3H, с, CH₃); 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 166.11 (CO₂), 159.82 (C₍₂₎), 154.20 (C₍₄₎), 146.19 (C_(9a)), 146.08 (C₍₈₎), 127.72 (C₍₆₎), 126.55 (C₍₇₎), 115.60 (C₍₉₎), 90.22 (C₍₃₎), 60.04 (OCH₂), 17.88 (CH₃), 14.83 (OCH₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 248 [M]⁺ (35.9), 203 [M-OEt]⁺ (18.9), 176 [M-CO₂C₂H₄]⁺ (42.7), 148 [M-CO₂C₂H₄-CO]⁺ (61.5), 135 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 320 [M]⁺ (37), 305 [M-Me]⁺ (33), 277 [M-Me-C₂H₄]⁺ (100), 275 [M-OEt]⁺ (60), 248 [M-OEt-CO]⁺ (34), 247 [M-OEt-CO]⁺ (52), 233 [M-Me-C₂H₄-CO]⁺ (26), 220 (34). Найдено, %: C 58.19; H 4.94; N 11.36. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 58.06; H 4.87; N 11.28.

Этиловый эфир 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1d). Выход 72%. Т. пл. 231–233 °С (вода). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 12.26 (1H, уш. с, OH); 8.78 (1H, д, $J = 7.1$, H-6); 7.22 (1H, д. д, $J = 7.0$ и $J = 1.5$, H-7); 7.11 (1H, с, H-9); 4.12 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 2.44 (3H, с, CH₃); 1.20 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 166.03 (CO₂), 159.89 (C₍₂₎), 156.98 (C₍₄₎), 154.20 (C_(9a)), 146.97 (C₍₈₎), 126.59 (C₍₇₎), 118.78 (C₍₆₎), 114.03 (C₍₉₎), 89.73 (C₍₃₎), 59.95 (OCH₂), 21.88 (CH₃), 14.85 (OCH₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 248 [M]⁺ (35.4), 203 [M-OEt]⁺ (23.4), 176 [M-COOC₂H₄]⁺ (59.1), 148 [M-COOC₂H₄-CO]⁺ (41), 135 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 320 [M]⁺ (40), 305 [M-Me]⁺ (36), 277 [M-Me-C₂H₄]⁺ (100), 275 [M-OEt]⁺ (55), 248 [M-OEt-CO]⁺ (39), 247 [M-OEt-CO]⁺ (48), 233 [M-Me-C₂H₄-CO]⁺ (21), 220 (27). Найдено, %: C 58.12; H 4.75; N 11.17. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 58.06; H 4.87; N 11.28.

Этиловый эфир 2-гидрокси-9-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1e). Выход 84%. Т. пл. 189–191 °С (ацетон). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 12.47 (1H, уш. с, OH); 8.82 (1H, д, $J = 7.1$, H-6); 7.97 (1H, д. д, $J = 7.1$ и $J = 1.0$, H-8); 7.26 (1H, д, $J = 7.0$, H-7); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂); 2.41 (3H, с, CH₃); 1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 169.14 (CO₂), 159.17 (C₍₂₎), 155.49 (C₍₄₎), 150.08 (C_(9a)), 141.04 (C₍₈₎), 127.40 (C₍₆₎), 120.21 (C₍₉₎), 116.00 (C₍₇₎), 89.43 (C₍₃₎), 61.00 (OCH₂), 17.73 (CH₃), 14.73 (OCH₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 248 [M]⁺ (32.2), 203 [M-OEt]⁺ (23.4), 176 [M-CO₂C₂H₄]⁺ (56.3), 148 [M-CO₂C₂H₄-CO]⁺ (65.6), 135 (100). Масс-спектр 2-триметилсилоксипроизводного, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 320 [M]⁺ (33), 305 [M-Me]⁺ (30), 277 [M-Me-C₂H₄]⁺ (100), 275 [M-OEt]⁺ (54), 248 [M-OEt-CO]⁺ (28), 247 [M-OEt-CO]⁺ (49), 233 [M-Me-C₂H₄-CO]⁺ (32), 220 (36). Найдено, %: C 58.20; H 4.96; N 11.22. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 58.06; H 4.87; N 11.28.

Рентгеноструктурное исследование этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1a). Кристаллы эфира **1a** тригональные (вода), при 20 °С $a = b = 25.475(8)$, $c = 8.662(7)$ Å, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $V = 4868(4)$ Å³, $M_r = 234.2$, $Z = 18$, пространственная группа $R3c$, $d_{\text{выч.}} = 1.438$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.946$ мм⁻¹, $F(000) = 2196$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3200 отражений (1180 независимых, $R_{\text{int}} = 0.113$) измеряли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 28–30° на дифрактометре CAD4 (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Дифрактометрический эксперимент проводился на кристалле с линейными размерами 4.0 × 0.2 × 0.2 мм ($3.47 \leq \theta \leq 74.91^\circ$; область индексов h, k, l : $0 \leq h \leq 31$, $-31 \leq k \leq 27$, $-10 \leq l \leq 0$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [12]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены изотропно. Структура

уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных

атомов до $wR_2 = 0.115$ по 1180 отражениям ($R_1 = 0.049$, $S = 1.089$). Полная кристаллографическая информация по соединению **1a** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC № 297490). Пространственное расположение атомов в молекуле исследованного соединения и их нумерация показаны на рис. 1, полученном с использованием программы ORTEP3 [13]. Отдельные межатомные расстояния приведены в табл. 1, валентные углы – в табл. 2.

Пиридил-2-амид 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3a). Не растворившийся в воде остаток на фильтре (см. пример по синтезу эфира **1a**) высушивают. Выход 0.2 г (14%). Т. пл. 250–252 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.15 (1H, с, OH); 12.00 (1H, с NH); 8.97–7.10 (8H, м, H аром.).

Соединения 3b–e получают аналогично.

5-Хлорпиридил-2-амид 2-гидрокси-4-оксо-7-хлор-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3b). Выход 19%. Т. пл. 316–318 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.01 (1H, с, OH); 12.03 (1H, с, NH); 9.00–7.52 (6H, м, H аром.). Найдено, %: C 47.77; H 2.41; N 20.32. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 47.89; H 2.30; N 20.19.

5-Метилпиридил-2-амид 2-гидрокси-7-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3c). Выход 11%. Т. пл. 324–326 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.43 (1H, с, OH); 11.86 (1H, с, NH); 8.82–7.44 (6H, м, H аром.); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 61.85; H 4.47; N 18.20. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.93; H 4.55; N 18.05.

4-Метилпиридил-2-амид 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3d). Выход 8%. Т. пл. >340 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.30 (1H, с, OH); 11.94 (1H, с, NH); 8.90–7.00 (6H, м, H аром.); 2.43 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 61.80; H 4.43; N 18.13. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.93; H 4.55; N 18.05.

6-Метилпиридил-2-амид 2-гидрокси-6-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (3e). Выход 26%. Т. пл. 226–228 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.15 (1H, с, OH); 11.96 (1H, с, NH); 8.03–6.92 (6H, м, H аром.); 2.91 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3). Найдено, %: C 61.81; H 4.67; N 18.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.93; H 4.55; N 18.05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, С. В. Шишкина, *XTC*, 856 (2007).
2. D. D. Dhavale, M. M. Matin, T. Sharma, S. G. Sabharwal, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 4039 (2004).
3. M. Varga, Z. Kapui, S. Batori, L. T. Nagy, L. Vasvari-Debreczy, E. Mikus, K. Urban-Svabo, P. Aranyi, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 421 (2003).
4. M. N. Protopopova, R. E. Lee, R. A. Slayden, C. E. Barry, L. Einck, WO Pat. 03096989 (2003). <http://ep.espacenet.com>
5. I. Hermecz, J. Sipos, L. Vasvari-Debreczy, K. Gyires, Z. Kapui, *Acta Physiol. Hung.*, **80**, 225 (1992).
6. G. Roma, M. Di. Braccio, G. Leoncini, B. Aprile, *Farmaco*, **48**, 1225 (1993).
7. Y. Hamasaki, M. Zaitu, K. Tsuji, M. Miyazaki, R. Hayasaki, E. Muro, S. Yamamoto, I. Kobayashi, M. Matsuo, T. Ichimaru, S. Miyazaki, *Int. J. Immunopharmacol.*, **22**, 483 (2000).
8. A. Kutyrev, T. Karpe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
9. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *XTC*, 1191 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1032 (2006)].
10. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
11. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
12. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the*

- Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).
13. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **30**, 565 (1997).

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

Поступило 20.02.2006

^a*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899, Россия
e-mail: rybakov@biocryst.phys.msu.su*

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