

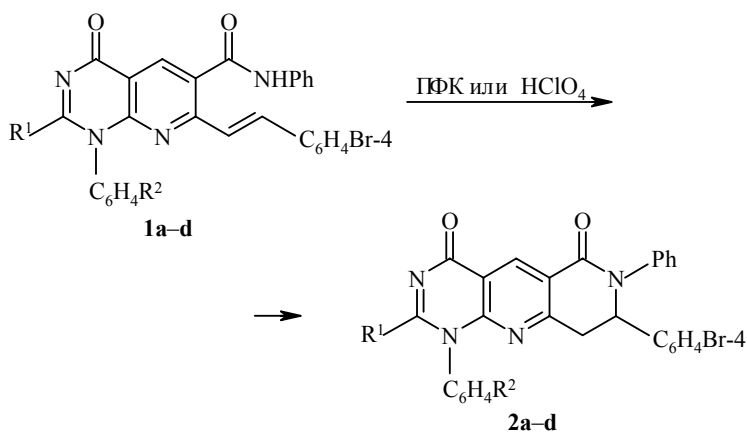
А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ  
4,6-ДИОКСО-1,4,6,7,8,9-ГЕКСАГИДРОПИРИМИДО-  
[4,5-*b*][1,6]НАФТИРИДИНОВ

Показано, что при нагревании анилидов 1-арил-7-(4-бромстирил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот в ПФК образуются 1-арил-8-(4-бромфенил)-4,6-диоксо-2Н(фенил)-7-фенил-1,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[4,5-*b*][1,6]нафтиридины.

**Ключевые слова:** 4,6-диоксо-1,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[4,5-*b*][1,6]нафтиридины, анилиды 4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот, циклизация.

В предыдущем сообщении [1] нами было показано, что производные 1,6-нафтиридина образуются при нагревании в ПФК амидов 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновых кислот. Представляло интерес распространить эту реакцию на ариламидамы 1-арил-4-оксо-7-стирил-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с целью получения малоизученных [2] производных пиримидо[4,5-*b*][1,6]нафтиридина.



1, 2 а R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-Me, б R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, в R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 2-Me, д R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 4-Me

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal		
<b>1a</b>	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.03</u>	<u>4.10</u>	<u>10.22</u>	<u>14.95</u>	257–259	51
		64.81	3.94	10.43	14.87		
<b>1b</b>	C <sub>34</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.26</u>	<u>4.05</u>	<u>9.09</u>	<u>13.40</u>	221–224	35
		68.12	3.87	9.35	13.33		
<b>1c</b>	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.39</u>	<u>4.40</u>	<u>8.91</u>	<u>13.10</u>	233–237	44
		68.52	4.11	9.13	13.02		
<b>1d</b>	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.74</u>	<u>4.27</u>	<u>9.06</u>	<u>12.95</u>	286–287	30
		68.52	4.11	9.13	13.02		
<b>2a</b>	C <sub>29</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.93</u>	<u>4.18</u>	<u>10.48</u>	<u>15.00</u>	>300	44
		64.81	3.94	10.43	14.87		
<b>2b</b>	C <sub>34</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.98</u>	<u>4.11</u>	<u>9.29</u>	<u>13.14</u>	291–293	41
		68.12	3.87	9.35	13.33		
<b>2c</b>	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.67</u>	<u>4.26</u>	<u>9.05</u>	<u>12.92</u>	260–262	39
		68.52	4.11	9.13	13.02		
<b>2d</b>	C <sub>35</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.75</u>	<u>4.39</u>	<u>8.84</u>	<u>12.97</u>	248–251	48
		68.52	4.11	9.13	13.02		

Исходные анилиды 1-арил-7-(4-бромстирил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо-[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот **1a–d** (см. таблицу) получают кипячением анилидов 2-замещенных 1-арил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридо-[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с полуторным избытком *para*-бромбензальдегида в ксилоле в присутствии каталитического количества пиперидина. Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, растворимые в 2-пропанол, диоксане, уксусной кислоте. В ИК спектрах этих соединений присутствуют полосы валентных колебаний группы C<sub>(4)</sub>=O при 1645–1665 и амидной группы при 1600–1620 (C=O) и 3220–3260 см<sup>-1</sup> (N–H). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1a–d**, в отличие от спектров исходных анилидов, отсутствуют сигналы метильной группы при 2.63–2.70 м. д. и увеличивается интегральная интенсивность мультиплета ароматических протонов за счет протонов стирильного фрагмента.

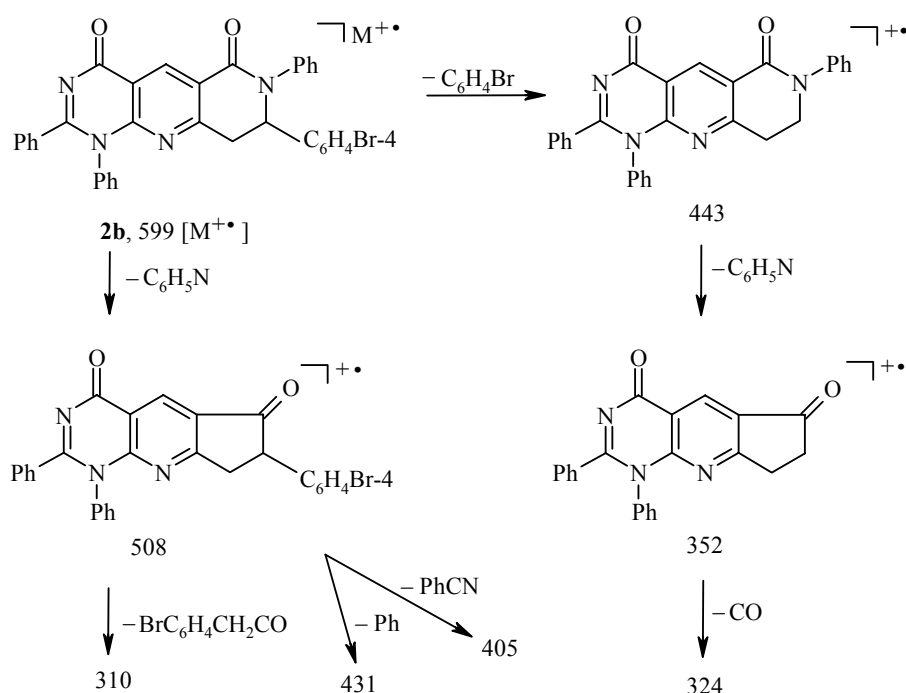
В масс-спектре соединения **1b** наблюдается пик молекулярного иона\* 599, при дальнейшей фрагментации молекулярный ион элиминирует радикал 4-бромстирила.

Внутримолекулярной циклизации с участием *ortho*-положения фенила стирильного остатка и гетероциклического атома азота пиридина в условиях масс-спектрометрирования (по аналогии с фрагментацией анилида 2-(4-бромстирил)-6(1H)-оксо-5-цианоникотиновой кислоты [3]) не наблюдается, вероятно, вследствие того, что положительный заряд молекулярного иона локализуется на пиримидиновом кольце, а не на атоме азота пиридина.

\* Здесь и далее для пиков ионов даны значения *m/z*.

Исследования показали, что растворы соединений **1a–d** в ПФК при нагревании при 145 °С в течение 3 ч циклизуются в производные пиридо[4,5-*b*][1,6]нафтиридина **2a–d**.

На примере соединения **2c** было показано, что аналогичная реакция протекает и при нагревании исходного анилида **1c** в смеси ледяной уксусной и хлорной кислот в течение 1.5 ч при температуре 100 °С. В ИК спектрах этих соединений наблюдаются полосы валентных колебаний двух карбонильных групп: C<sub>(4)</sub>=O при 1640–1660 и C<sub>(6)</sub>=O при 1630–1640 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a–d**, по сравнению со спектрами исходных анилидов **1**, исчезает сигнал протона амидной группы и появляются сигналы двух протонов Н-9 в виде дублета с центром при 3.35–3.95 и одного протона Н-8 в виде триплета с центром при 5.42–5.65 м. д.



Впервые для данной гетероциклической системы был изучен масс-спектр на примере соединения **2b**, в котором присутствует пик молекулярного иона 599 (13%). Молекулярный ион в дальнейшем распадается по двум направлениям: с отщеплением бромфенила и образованием иона 443 либо с отщеплением фенилнитрена и образованием иона 508; ион 443 также элиминирует фенилнитрен за счет пиперидинового кольца и дает ион 352. Ион 508 далее претерпевает либо ретродиеновый распад, отщепляя бензонитрил и превращаясь в ион 405, либо отщепляет BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO или Ph с образованием, соответственно, ионов 310 и 431.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре РС-60 (60 МГц) для растворов в  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ, эталон сравнения  $^{200}\text{Hg}$ .

**Анилиды 1-арил-7-(4-бромстирил)-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот 1a–d.** Раствор 0.01 моль соответствующего анилида 1-арил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты [4] и 2.78 г (0.015 моль) *para*-бромбензальдегида кипятят 7.5 ч в смеси ксилолов в присутствии каталитического количества пиперидина. Избыток *para*-бромбензальдегида, ксилол и пиперидин отгоняют с водяным паром. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из водных растворов диоксана (соединение **1a**), этанола (соединения **1b,c**) или ДМФА (соединение **1d**). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.45–8.57 (1H, с, Н-5); 7.27–7.57 (м, аром. протоны); 9.46–10.48 (1H, с, NH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1645–1665 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ ), 1600–1620 ( $\text{C}=\text{O}$  в  $\text{CONHPh}$ ), 3220–3260 (NH в  $\text{CONHPh}$ ). Масс-спектр соединения **1b**,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 599 [ $\text{M}$ ] $^+$  (6), 417 (27), 326 (98), 298 (18), 249 (21), 223 (99), 197 (100), 195 (21), 181 (88), 169 (85), 154 (37), 139 (82), 117 (57).

**1-Арил-8-(4-бромфенил)-4,6-диоксо-2Н(фенил)-7-фенил-1,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[4,5-*b*][1,6]нафтиридины (2a–d).** А. Раствор 0.01 моль соответствующего соединения **1a–d** в 20 мл ПФК нагревают 3 ч при 145 °С. Выливают в 100 мл воды и нейтрализуют 20% раствором гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.55–8.82 (1H, с, Н-5); 7.38–7.62 (м, аром. протоны); 5.42–5.65 (1H, т, Н-8); 3.35–3.95 (2H, д, Н-9). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1640–1660 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ ), 1630–1640 ( $\text{C}_{(6)}=\text{O}$ ). Масс-спектр соединения **2b**,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 599 [ $\text{M}$ ] $^+$  (13), 508 (22), 443 (32), 431 (15), 405 (83), 352 (37), 324 (100), 310 (82), 290 (65), 281 (66), 259 (35), 252 (37), 209 (50), 198 (70).

Б. К 50 мл свежеприготовленного раствора хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте с небольшим количеством уксусного ангидрида (содержание хлорной кислоты 10–12%) прибавляют 6.13 г (0.01 моль) соединения **1c**, нагревают 1.5 ч (~100 °С), выливают в 150 мл воды и нейтрализуют 20% раствором гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Проба смешения с образцом вещества **2c**, полученным в предыдущем опыте, депрессии температуры плавления не дала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин, З. Н. Семенова, *ХГС*, 1809 (2004).
2. А. Gangjee, К. А. Chemeng, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 123 (1987).
3. А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 547 (2004).
4. А. Б. Деянов, М. Ю. Гаврилов, М. Е. Коньшин, *ЖОрХ*, **27**, 1779 (1991).

Пермская государственная  
фармацевтическая академия,  
Пермь 614990, Россия  
e-mail: pfa@degacom.ru

Поступило в редакцию 07.10.2002  
После переработки 22.04.2003