

И. Равиня, Д. Зицане, М. Петрова, Э. Гудринице, У. Калей^a

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

6*. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ

2-Пиридиламинометиленизопропилиденмалонаты, полученные из этоксиметиленизопропилиденмалоната и 2-аминопиридинов, при температуре плавления образуют 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины и удаляются из реакционной массы сублимацией.

Ключевые слова: 2-аминопиридины, 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидины, 2-пиридиламинометиленизопропилиденмалонаты, этоксиметиленизопропилиденмалонат.

Среди пиридопиримидинов отмечены соединения, обладающие противоопухолевым [2], антибактериальным [3], диуретическим [4] и противовирусным [5] действием.

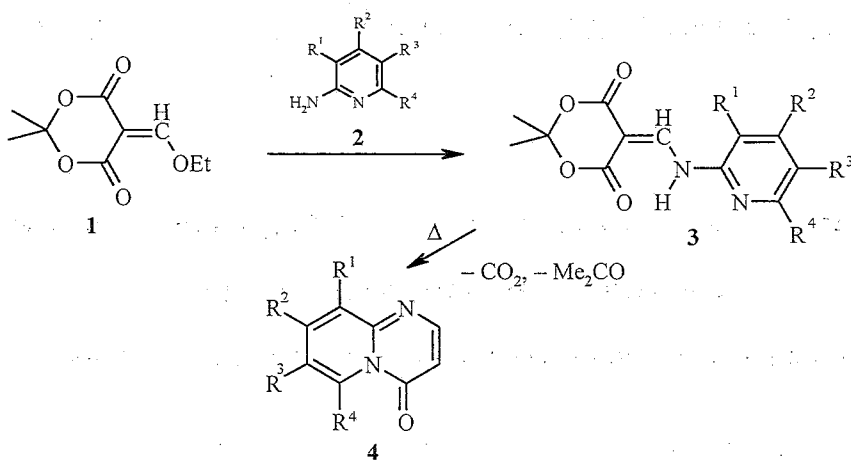
Ранее [6] мы сообщили о синтезе 4-оксо-7R-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов из 2-пиридиламино- и 2-пиридил-5-метиламинометиленизопропилиденмалонатов при их плавлении. Такой способ получения производных пиридопиримидина до этого в литературе не был описан. Однако авторы работы [7] при кипячении 5-пиразолиламинометиленизопропилиденмалонатов в нитробензоле получили пиразоло[1,5-*a*]пиримидины. Отметим, что наши попытки применения упомянутых условий реакции для синтеза пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **4a–j** не увенчались успехом. Были получены сложные, трудно разделяемые смеси веществ.

В настоящей работе мы подробнее изучили поведение соединений **3a–j** при нагревании с целью применения нашего метода [6] для синтеза различных пиридопиримидинов.

Соединения **3a–j** мы получили по методике, приведенной в работе [8], из этоксиметиленизопропилиденмалоната **1** и 2-аминопиридинов **2a–j** в растворе этанола при комнатной температуре в течение 2–24 ч.

При нагревании пиридиламинометиленизопроизводных **3a–j** до температуры плавления происходит раскрытие диоксанового цикла, выделение ацетона, декарбоксилирование и циклизация с образованием замещенных 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **4a–j**. При этом соединения **4a–g** сублимируются (выходы 47–74%) и не требуют дальнейшей очистки. Соединение **4h** сублимируется в смеси с исходным **3h** и выделено экстракцией гексаном (выход 29%). Соединения **4i,j** дают низкие (**4i** – 24, **4j** – 21%) выходы и получение их этим способом не представляет интереса.

* Сообщение 5 см. [1].



2-4 a $R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$; b $R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{Br}$; c $R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{NO}_2$; d $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^1 = R^3 = \text{Cl}$; e $R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^1 = R^3 = \text{Br}$; f $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$; g $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{Et}$; h $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$; i $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{Et}$; j $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^1 = \text{Et}$, $R^4 = \text{Me}$

Таблица 1

Характеристики пиридил-2-аминометиленизопропилиденмалонатов 3a-j

Соединение	Т. пл., °C	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Выход, %
3a	193-194	1.67 (6H, c, 2CH ₃); 7.03 (1H, д, $J = 9$, C ₅ H ₃ N); 7.72 (1H, д, д, $J = 9$, $J = 2$, C ₅ H ₃ N); 8.32 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₃ N); 9.30 (1H, д, $J = 14$, =CH); 11.27 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	95
3b	192-193 192-192.4 [9]	1.69 (6H, c, 2CH ₃); 7.01 (1H, д, $J = 9$, C ₅ H ₃ N); 7.82 (1H, д, д, $J = 9$, $J = 2$, C ₅ H ₃ N); 8.41 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₃ N); 9.28 (1H, д, $J = 13$, =CH); 11.3 (1H, уш. д, $J = 13$, NH)	96 76 [9]
3c	237-238	1.72 (6H, c, 2CH ₃); 7.82 (1H, д, $J = 9$, C ₅ H ₄ N); 8.67 (1H, д, д, $J = 9$, $J = 2$, C ₅ H ₄ N); 9.25 (1H, д, $J = 14$, =CH); 9.27 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₄ N); 11.61 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	47
3d	216-220	1.65 (6H, c, 2CH ₃); 7.83 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₂ N); 8.27 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₂ N); 9.2 (1H, д, $J = 14$, =CH-); 11.66 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	94
3e	207-208	1.69 (6H, c, 2CH ₃); 7.96 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₂ N); 8.32 (1H, д, $J = 2$, C ₅ H ₂ N); 9.22 (1H, д, $J = 13$, =CH); 11.7 (1H, уш. д, $J = 13$, NH)	80
3f	185-186 186-187 [9]	1.69 (6H, c, 2CH ₃); 2.36 (3H, c, CH ₃); 7.07 (1H, д, д, $J = 8$, $J = 6$, C ₅ H ₃ N); 7.56 (1H, д, д, $J = 8$, $J = 1.5$, C ₅ H ₃ N); 8.27 (1H, д, д, $J = 6$, $J = 1.5$, C ₅ H ₃ N); 9.49 (1H, д, $J = 13$, =CH-) 11.63 (1H, уш. д, $J = 13$; NH)	75 56 [9]
3g	197-198	1.78 (6H, c, 2CH ₃); 2.38 (3H, c, CH ₃); 6.86 (1H, д, $J = 1.5$, C ₅ H ₃ N); 7.1 (1H, д, $J = 5$, C ₅ H ₃ N); 8.25 (1H, д, $J = 5$, C ₅ H ₃ N); 9.33 (1H, д, $J = 14$, =CH); 11.18 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	48
3h	153-156 155-160. [9]	1.72 (6H, c, 2CH ₃); 2.49 (3H, c, CH ₃); 6.85 (1H, д, $J = 8$, C ₅ H ₃ N); 7.03 (1H, д, $J = 8$, C ₅ H ₃ N); 7.63 (1H, т, $J = 8$, C ₅ H ₃ N); 9.41 (1H, д, $J = 14$, =CH); 11.31 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	75 45 [9]
3i	123-125	1.18 (3H, т, $J = 7$, CH ₃); 1.67 (6H, c, 2CH ₃); 2.61 (2H, к, $J = 7$, CH ₂); 6.82 (1H, д, $J = 1.5$, C ₅ H ₃ N); 6.93 (1H, д, $J = 5$, C ₅ H ₃ N); 8.18 (1H, д, $J = 5$, C ₅ H ₃ N); 9.35 (1H, д, $J = 14$, =CH); 11.13 (1H, уш. д, $J = 14$, NH)	53
3j	162-166 162-165 [9]	1.27 (3H, т, $J = 7$, CH ₃); 1.72 (6H, c, 2CH ₃); 2.45 (3H, c, CH ₃); 2.62 (2H, к, $J = 7$, CH ₂); 6.96 (1H, д, $J = 8$, C ₅ H ₄ N); 7.49 (1H, д, $J = 8$, C ₅ H ₄ N); 9.52 (1H, д, $J = 13$, =CH-); 11.7 (1H, уш. д, $J = 13$, =CH-)	75 58 [9]

Характеристики синтезированных замещенных 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидинов 4а-ј

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		С	Н	N	Hal			
4а	C ₈ H ₅ ClN ₂ O	<u>53.41</u> 53.21	<u>2.52</u> 2.79	<u>15.34</u> 15.51	<u>19.15</u> 19.63	121–123	6.35 (1H, д, J = 7, 3-H); 7.55 (2H, м, 9-H, 8-H); 8.15 (1H, д, J = 7, 2-H); 9.0 (1H, д, J = 2, 6-H)	50
4б	C ₈ H ₅ BrN ₂ O	<u>42.40</u> 42.70	<u>2.41</u> 2.22	<u>12.71</u> 12.45	<u>35.65</u> 35.51	127–130	6.33 (1H, д, J = 7, 3-H); 7.46 (1H, д, J = 9, 9-H); 7.66 (1H, д, J = 9, J = 2, 8-H); 8.24 (1H, д, J = 7, 2-H); 9.04 (1H, д, J = 2, 6-H)	62
4с	C ₈ H ₅ N ₃ O ₃	<u>50.12</u> 50.27	<u>2.73</u> 2.64	<u>21.99</u> 21.98		152–154	6.42 (1H, д, J = 7, 3-H); 7.61 (1H, д, J = 9, 6-H); 8.23 (1H, д, J = 7, 2-H); 8.34 (1H, д, д, J = 9, J = 2, 7-H); 9.90 (1H, д, J = 2, 9-H)	47
4д	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ O	<u>44.43</u> 44.68	<u>2.24</u> 1.87	<u>13.20</u> 13.03	<u>33.10</u> 32.97	128–129	6.49 (1H, д, J = 7, 3-H); 7.79 (1H, д, J = 2, 8-H); 8.29 (1H, д, J = 7, 2-H); 8.91 (1H, д, J = 2, 6-H)	74
4е	C ₈ H ₄ Br ₂ N ₂ O	<u>31.56</u> 31.61	<u>1.31</u> 1.33	<u>9.29</u> 9.22	<u>53.02</u> 52.58	185–188	6.38 (1H, д, J = 7, 3-H); 8.18 (1H, д, J = 2, 8-H); 8.29 (1H, д, J = 7, 2-H); 9.06 (1H, д, J = 2, 6-H)	52
4ф	C ₉ H ₈ N ₂ O	<u>67.13</u> 67.49	<u>5.38</u> 5.03	<u>17.35</u> 17.49		110–113	2.56 (3H, с, CH ₃); 6.34 (1H, д, J = 7, 3-H); 6.89 (1H, т, J = 7.5, 7-H); 7.52 (1H, д, д, J = 7.5, J = 1.5, 8-H); 8.23 (1H, д, J = 7, 2-H); 8.89 (1H, д, д, J = 7.5, J = 1.5, 6-H)	59
4г	C ₉ H ₈ N ₂ O	<u>67.70</u> 67.49	<u>4.92</u> 5.03	<u>17.52</u> 17.49		136–141	2.42 (3H, с, CH ₃); 6.27 (1H, д, J = 7, 3-H); 6.82 (1H, д, д, J = 8, J = 2, 7-H); 7.35 (1H, д, J = 2, 9-H); 8.18 (1H, д, J = 7, 2-H); 8.89 (1H, д, J = 8, 6-H)	50
4h	C ₉ H ₈ N ₂ O	<u>67.33</u> 67.49	<u>4.91</u> 5.03	<u>17.62</u> 17.49		111–114	3.01 (3H, с, CH ₃); 6.16 (1H, д, J = 7, 3-H); 6.6 (1H, м, 8-H); 7.33 (2H, м, 9-H, 7-H); 7.99 (1H, д, J = 7, 2-H)	29
4i	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	<u>69.08</u> 68.95	<u>5.66</u> 5.79	<u>15.90</u> 16.08		73–74	1.23 (3H, т, J = 7, CH ₃); 2.71 (2H, к, J = 7, CH ₂); 6.29 (1H, д, J = 7, 3-H); 6.95 (1H, д, д, J = 8, J = 2, 7-H); 7.41 (1H, д, J = 2, 9-H); 8.18 (1H, д, J = 7, 2-H); 8.91 (1H, д, J = 8, 6-H)	24
4j	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	<u>70.02</u> 70.19	<u>6.39</u> 6.43	<u>16.72</u> 14.88		57–61	1.22 (3H, т, J = 7, CH ₃); 2.77 (2H, к, J = 7, CH ₂); 2.91 (3H, с, CH ₃); 6.2 (1H, д, J = 7, 3-H); 6.6 (1H, д, J = 7.5, 7-H); 7.17 (1H, д, J = 7.5, 8-H); 8.03 (1H, д, J = 7, 2-H)	21

Состав синтезированных соединений подтвержден результатами элементного анализа, а строение – данными спектров ЯМР ^1H , в которых сигналы протонов всех фрагментов молекул резонируют в характерных для них областях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц), в CDCl_3 и DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС.

Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей: хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 9:1:1 (**3b–e**, **3j**), этилацетат (**3f–i**, **4b–j**) и хлороформ (**3a**, **4a,b**).

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Пиридил-2-аминометилизопропилиденмалонаты (3a–j). Раствор 0.005 моль этко-изопропилиденмалоната **1** [7] в 10 мл этанола при -20°C при перемешивании добавляют к эквимолярному количеству соответствующего 2-аминопиридина **2a–j**, растворенного в этаноле. В случае **3i** реакционную смесь нагревают 1 ч при температуре 50°C . Осадки отфильтровывают: **3a–e** – через 2–3, **3f–j** – через 24 ч. В случае **3i** к реакционной смеси добавляют 100 мл воды. Соединение **3h** перекристаллизовывают из этанола, **3i** – из смеси ацетонитрил–вода, 1:2, соединения **3a–g,j** хроматографически однородные и не требуют перекристаллизации.

Замещенные 4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидины (4a–j). Нагревают 0.002 моль соединений **3a–g** до плавления в фарфоровой чашке, накрытой стеклянной воронкой. Сублимируются хроматографически однородные соединения **4a–g**. Соединения **4h–j** выделены из расплавленной смеси экстракцией гексаном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, М. В. Петрова, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ХТС*, 903 (2000).
2. Н. Akimoto, Т. Miwa, К. Otsu, Jpn Pat. 04, 235, 986; *Chem. Abstr.*, **118**, 213101 (1993).
3. В. Hurlbert, В. Valenti, *J. Med. Chem.*, **11**, 708 (1968).
4. Н. Parish, R. Gilliom, W. Purcell, R. Browne, R. Spirk, Н. White, *J. Med. Chem.*, **25**, 98 (1982).
5. D. Bouzard, *Antibiotics and Antiviral Compounds*, VCH (Weinheim), 186 (1993).
6. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ХТС*, 857 (2000).
7. J. Quiroga, А. Hormaza, В. Insuasty, С. Saitz, С. Jullian, А. Canete, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 61 (1998).
8. G. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, O. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **98**, 564 (1967).
9. Sterling Drug. Brit. Pat. 1147759; *Chem. Abstr.*, **71**, 70125 (1969).

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: gudr@ktf.rtu.lv

Поступило в редакцию 20.04.2000

Фирма "БАПЕКС",
Рига LV-1048, Латвия