

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ МЕТИЛ- 2-АМИНО-7-АРИЛ-4-ОКСО-3*H*-ПИРИДО[2,3-*d*]- ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2022 г. В. Л. Гейн^{а,*}, А. Н. Прудникова^а, Н. Н. Ломакина^а, М. В. Дмитриев^б

^аПермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^бПермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 3 февраля 2022 г.

После доработки 3 февраля 2022 г.

Принято к печати 10 февраля 2022 г.

Реакция 2,4-диамино-6-гидроксипиридина с метиловыми эфирами 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты в среде уксусной кислоты приводит к метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоксилатам. Строение соединений подтверждено методом РСА.

Ключевые слова: 2,4-диамино-6-гидроксипириимидин, метиловые эфиры 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты, пиридо[2,3-*d*]пириимидин

DOI: 10.31857/S0044460X22050043, **EDN:** CIZCQC

Гетероциклические соединения с пиридо[2,3-*d*]пириимидиновой системой – перспективная основа для создания новых фармакологически активных веществ. Как структурные аналоги азотистых оснований соединения этого ряда проявляют широкий спектр биологической активности [1]. Среди 2-аминозамещенных пиридо[2,3-*d*]пириимидинов были обнаружены вещества с высокой ингибирующей активностью по отношению к различным типам киназ в организме человека [2–5]. Кроме этого, в данном ряду соединений были найдены антагонисты аденозиновых рецепторов подтипа A₃ [6], соединения с противовоспалительной, противовирусной и противосудорожной активностью [7]. Поэтому перспективен синтез соединений данного ряда с целью поиска новых противоопухолевых средств.

Один из широко применяемых в органическом синтезе методов получения соединений с сопряженной пиридопириимидиновой системой – это трехкомпонентная реакция производных 6-аминоурацила с ароматическими альдегидами и различными СН-кислотами [8–10]. С целью получения

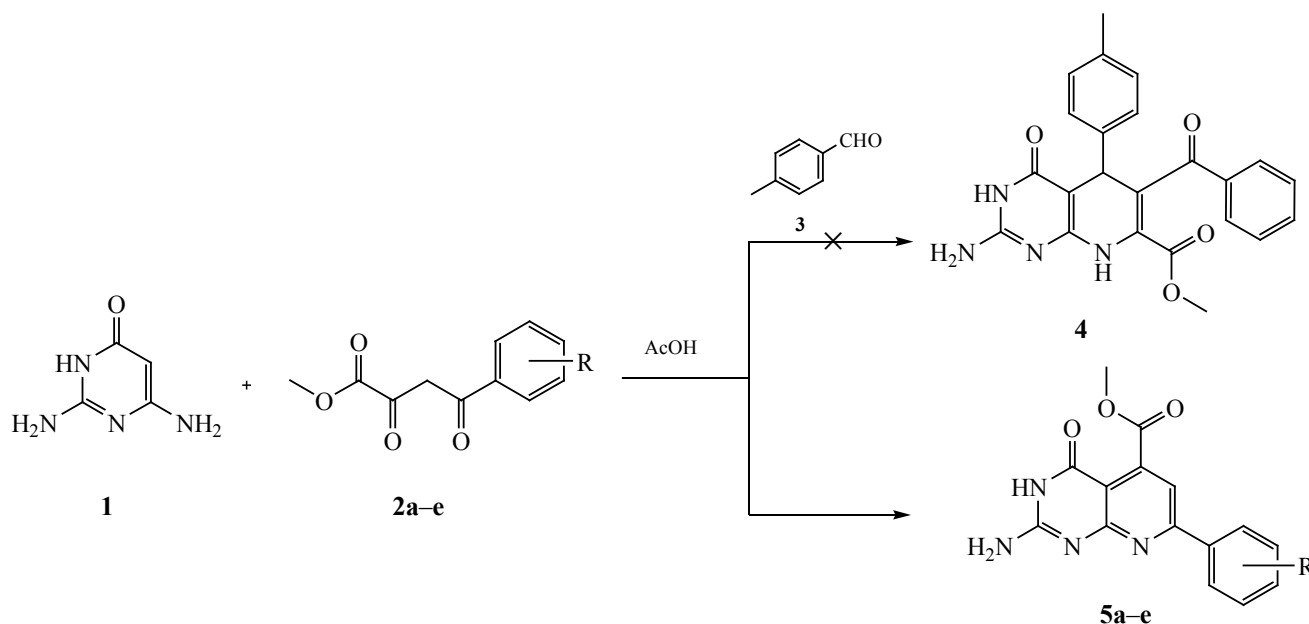
новых полифункциональных соединений данного ряда и дальнейшего изучения их химических и биологических свойств нами изучена реакция 2,4-диаминопириимидин-6(1*H*)-она **1** с метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатами.

При проведении реакции соединения **1** с метил-2,4-диоксо-4-фенилбутаноатом **2a** и 4-метилбензальдегидом **3** в среде ледяной уксусной кислоты при кратковременном нагревании раствора было обнаружено, что вместо ожидаемого продукта реакции **4** образуется метиловый эфир 2-амино-4-оксо-7-фенил-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоновой кислоты **5a** с выходом 38% (схема 1). В данных условиях альдегид **3** не участвует в образовании пириимидинового фрагмента.

При взаимодействии амина **1** с метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатами **2a–e** при нагревании в ледяной уксусной кислоте получены метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пириимидин-5-карбоксилаты **5a–e** с хорошими выходами.

Соединения **5a–e** – желтые вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, плохо растворимые в спирте,

Схема 1.



R = H (**a**), 4-MeO (**б**), 3,4-(MeO)₂ (**в**), 3-NO₂ (**г**), 4-NO₂ (**д**), 4-Cl (**е**).

ацетонитриле, уксусной кислоте, не растворимые в воде и гексане. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a–e** помимо сигналов протонов ароматического кольца и связанных с ним групп присутствуют сигналы протонов группы CH₃O в виде синглета в области 3.78–3.87 м. д., протонов группы NH₂ в виде уширенного синглета при 6.74–6.92 м. д., протона группы СН пиридинового фрагмента в виде синглета при 7.51–7.78 м. д., а также сигнал слабой интенсивности протона группы NH в виде уширенного синглета при 11.17–11.47 м. д.

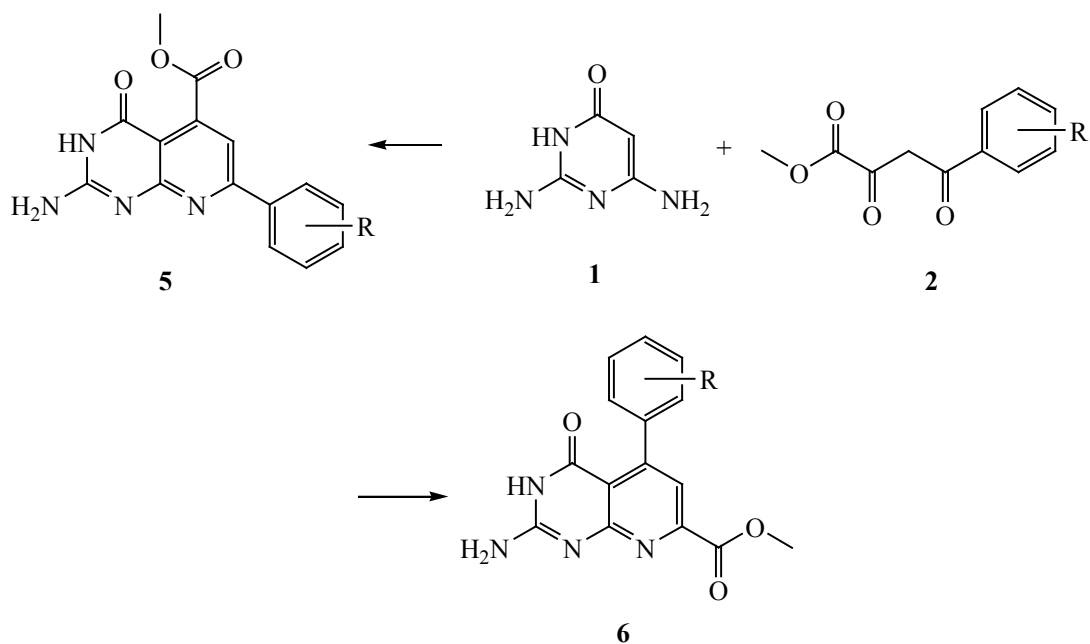
В ИК спектрах соединений **5a–e** наблюдаются характеристические полосы поглощения средней интенсивности группы NH₂ при 3200–3420 и 3400–3510 см⁻¹, полосы поглощения сильной и средней интенсивности сложноэфирной группы при 1725–1750 см⁻¹, а также полосы поглощения сильной интенсивности валентных колебаний связи C=O при 1610–1650 см⁻¹.

Из-за присутствия в структуре амина **1** нескольких нуклеофильных центров реакция с эфирами **2** может протекать неоднозначно (схема 2). Образование возможных двух изомерных продуктов **5** или **6** зависит, вероятно, от механизма реакции. Если первоначальная нуклеофильная атака по

α-карбонильному атому углерода эфира **2** исходит от экзоциклической аминогруппы реагента **1**, то в результате реакции получится соединение **6** [11], если же нуклеофильная атака будет происходить за счет атома C⁵ в реагенте **1**, то следует ожидать образования соединения **5**.

Для доказательства структуры и пространственного строения полученных соединений был выращен монокристалл соединения **5a** из этанола и выполнен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1). Соединение **5a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде гемигидрата (молекула воды на рис. 1 не изображена). Атомы водорода H² и H⁴ статистически разупорядочены и уточнены с заселенностью 0.5. Без учета данного разупорядочения между атомами H⁴ соседних молекул возникли бы недопустимые укороченные контакты (H⁴...H⁴ 1.18 Å). Другими словами, половина молекул в кристалле имеет структуру таутомера **A**, другая половина – структуру таутомера **B** (схема 3). Из трех связей C–N в аминопиридиновом фрагменте наименьшую длину имеет экзо-связь C¹–N³ 1.312(4) Å [C¹–N² 1.328(4) Å, C¹–N⁴ 1.358(4) Å]. Такое распределение длин связей свидетельствует

Схема 2.



о существенном вкладе цвиттер-ионных резонансных структур **A'** и **B'**.

На основании данных ЯМР ^1H и РСА можно предположить, что для соединений **5a–e** характерна амино-иминная таутомерия. Соединения при

этом могут существовать в трех таутомерных формах **A–B**. В связи с тем, что наиболее термодинамически стабильны формы **A** и **B**, молекулы продукта реакции существуют именно в этих формах в кристаллическом состоянии и в растворе.

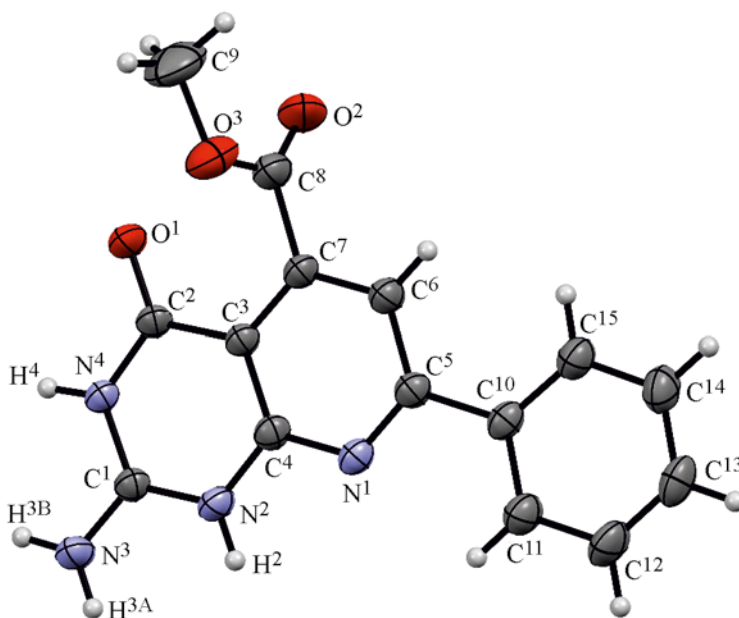
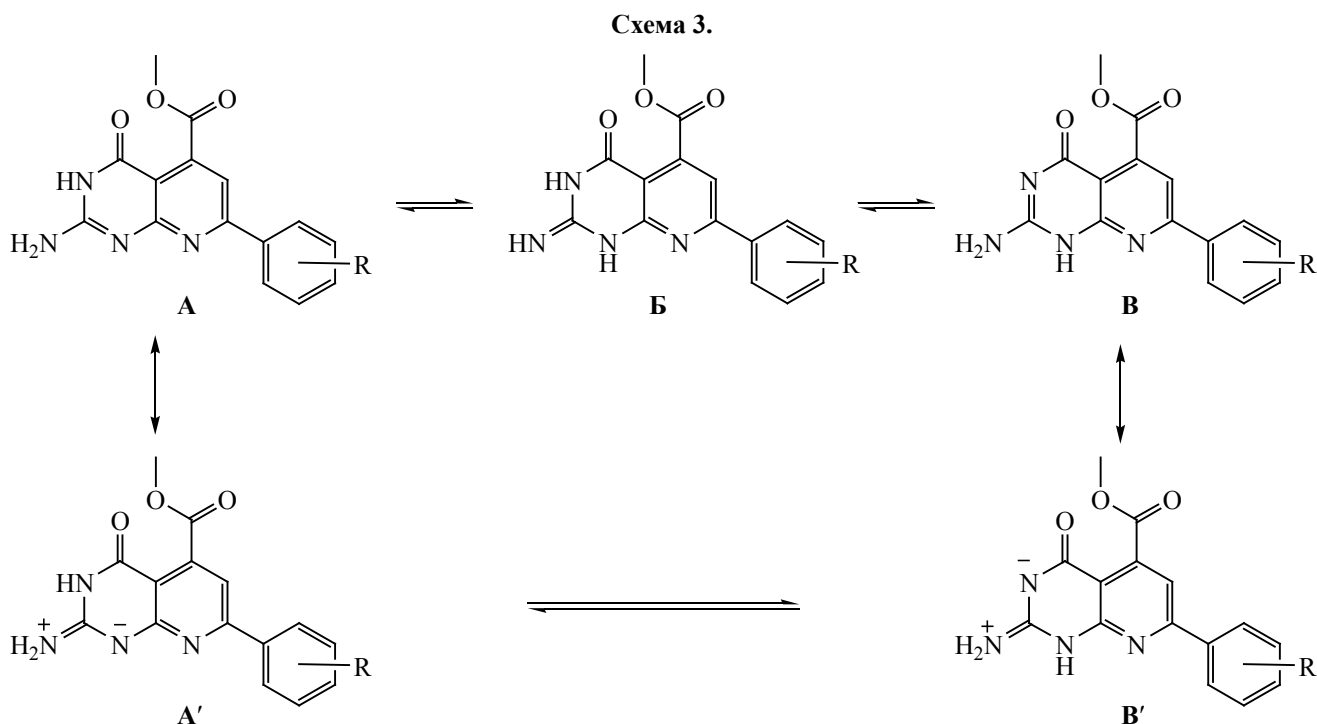


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5a** в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.



Таким образом, предложен простой способ получения метил-2-амино-7-арил-4-оксо-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилатов при взаимодействии метил-4-арил-2,4-диоксобутаноатов с 2,4-диаминопиримидин-6(1*H*)-оном в среде ледяной уксусной кислоты и установлено пространственное строение полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1S в таблетках KBr в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. В качестве растворителя использовали ДМСО-*d*₆, химические сдвиги определены относительно ТМС. Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления измеряли на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения **5a** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) по стандартной методике [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирова-

ние с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Сингония кристалла (C₁₅H₁₂N₄O₃·0.5H₂O, *M* 305.29) моноклинная, пространственная группа *C*2/*c*, *a* 10.533(4) Å, *b* 19.624(10) Å, *c* 13.681(4) Å, β 90.25(3)°, *V* 2827.7(19) Å³, *Z* 8, *d*_{выч} 1.434 г/см³, μ 0.105 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [13] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех не водородных атомов с использованием программы SHELXL [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [15]. Атомы водорода группы NH₂ уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использовали модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0683 [для 1316 отражений с *I* > 2 σ (*I*)], *wR*₂ 0.1935 (для всех 3390 независимых отражений), *S* 0.995. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2142526).

Метил-2-амино-4-оксо-7-фенил-3*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксилат (5a). *a.* Смесь 0.63 г (0.005 моль) амина **1**, 1.03 г (0.005 моль)

эфира **2** и 0.6 мл (0.005 моль) альдегида **3** растворяли при нагревании в 30 мл ледяной уксусной кислоты. Выпавший через минуту из раствора хлопьевидный осадок отфильтровывали, промывали в уксусной кислоте, сушили. Выход 0.55 г (38%), светло-желтый порошок, т. пл. 277–279 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 и 3470 ш (NH_2), 1750 с (COOCH_3), 1650 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, CH_3O), 6.79 уш. с (2H, NH_2), 7.45 м (3H, H_{Ar}), 7.64 с (1H, CH), 8.12 м (2H, H_{Ar}), 11.26 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.75; H 3.99; N 18.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.81; H 4.08; N 18.91.

б. К 15 мл горячего раствора 1.26 г (0.01 моль) амина **1** в ледяной уксусной кислоте при перемешивании прибавляли 10 мл горячего раствора 2.06 г (0.01 моль) эфира **2** в ледяной уксусной кислоте. Выпавший через минуту хлопьевидный осадок отфильтровывали, промывали в уксусной кислоте, сушили. Выход 2.0 г (68%).

Соединения **5б–е** получали аналогично по методу б.

Метил-2-амино-4-оксо-7-(4-метоксифенил)-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5б). Выход 2.85 г (87%), желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1620 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с (3H, CH_3O), 3.79 с (3H, CH_3O), 6.74 уш. с (2H, NH_2), 7.0 д (2H, H_{Ar} , J 7.2 Гц), 7.57 с (1H, CH), 8.10 д (2H, H_{Ar} , J 7.2 Гц), 11.17 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.5; 52.9; 55.8; 114.7; 129.4; 161.8; 168.4; 172.3. Найдено, %: C 58.69; H 4.12; N 17.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.89; H 4.32; N 17.17.

Метил-2-амино-7-(3,4-диметоксифенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5в). Выход 2.2 г (62%), желтый порошок, т. пл. 284–287 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 и 3510 ш (NH_2), 1740 с (COOCH_3), 1625 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с и 3.79 с (9H, $3\text{CH}_3\text{O}$), 6.74 уш. с (2H, NH_2), 7.01 д (1H, H_{Ar} , J = 8.4 Гц), 7.63 с (1H, CH), 7.73 м (2H, H_{Ar}), 11.27 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.9; 56.1; 110.9; 121.0; 149.5; 151.6; 168.5. Найдено, %: C 57.47; H 4.55; N 15.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 57.30; H 4.53; N 15.72.

Метил-2-амино-7-(3-нитрофенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат

(5г). Выход 2.6 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 и 3400 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1610 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.82 с (3H, CH_3O), 6.87 уш. с (2H, NH_2), 7.76 т (1H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.87 с (1H, C^6H), 8.28 д (1H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 8.57 д (1H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.95 с (1H, H_{Ar}), 11.33 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 52.85; H 3.28; N 20.55. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.79; H 3.25; N 20.52.

Метил-2-амино-7-(4-нитрофенил)-4-оксо-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5д). Выход 2.6 г (76%), темно-желтый порошок, т. пл. 280–280 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 и 3490 ш (NH_2), 1750 с (COOCH_3), 1625 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.81 с (3H, CH_3O), 6.81 уш. с (2H, NH_2), 7.78 с (1H, CH), 8.28 д (1H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.38 д (2H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 11.27 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 52.81; H 3.14; N 20.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.79; H 3.25; N 20.52.

Метил-2-амино-4-оксо-7-(4-хлорфенил)-3H-пиридо[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат (5е). Выход 2.4 г (73%), желтый порошок, т. пл. > 300 °C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3410 и 3510 ш (NH_2), 1725 с (COOCH_3), 1630 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, CH_3O), 6.76 уш. с (2H, NH_2), 7.51 д (2H, H_{Ar} , J 8.4 Гц), 7.65 уш. с (1H, CH), 8.14 д (2H, H_{Ar} , J 8.8 Гц), 11.19 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 54.39; H 3.36; N 16.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 54.47; H 3.35; N 16.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Прудникова Анастасия Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6968-3258>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yadav P., Shah K. // Chem. Biol. Drug Des. 2021. Vol. 97. P. 633. doi 10.1111/cbdd.13800

2. Yu P., Laird A.D., Du X., Wu J., Won K. // *Mol. Cancer Ther.* 2014. Vol. 13. P. 1078. doi 10.1158/1535-7163.MCT-13-0709
3. Ibrahim D.A., Ismail N.S.M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 5825. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.041
4. Puig de la Bellacasa R., Roué G., Balsas P., Pérez-Galán P., Teixidó J., Colomer D., Borre J.I. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 86. P. 664. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.018
5. Shen G., Liu M., Lu J., Meng T. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 151333. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151333
6. Chandrasekaran B., Deb P.K., Kachler S., Akkinepalli R.R., Mailavaram R., Klotz K.-N. // *Med. Chem. Res.* 2018. Vol. 27. P. 756. doi 10.1007/s00044-017-2099-z
7. Buron F., Mérour J.Y., Akssira M., Guillaumet G., Routier S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 95. P. 76. doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.029
8. Aryan R., Beyzaei H., Nojavan M., Pirani F., Samareh D.H., Sanchooli M. // *Mol. Divers.* 2019. Vol. 23. P. 93. doi 10.1007/s11030-018-9859-7
9. Zviagin I.M., Zhelavskiy O.S., Shishkina S.V., Musatov V.I., Borisov A.V., Chebanov V.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. P. 484. doi 10.1007/s10593-017-2078-9
10. Овсепян Т.Р., Караханян Г.С., Израелян С.Г., Паносян Г.А. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 933; Hovsepyan T.R., Karakhanyan G.S., Israelyan S.G., Panosyan G.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1114. doi 10.1134/S1070363218060117
11. Ghaedi A., Bardajee Gh.R., Mirshokrayi A., Mahdavi M., Akbarzadeh T. // *Mol. Divers.* 2019. Vol. 23. P. 333. doi 10.1007/s11030-018-9852-1
12. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET)
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
14. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Structure of Methyl 2-Amino-7-aryl-4-oxo-3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylates

V. L. Gein^{a,*}, A. N. Prudnikova^a, N. N. Lomakina^a, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 3, 2022; revised February 3, 2022; accepted February 10, 2022

Reaction of 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine with methyl 4-aryl-2,4-dioxobutanoates in acetic acid led to the formation of methyl 2-amino-7-aryl-4-oxo-3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylates. Structure of the obtained compounds was confirmed by single crystal X-ray analysis.

Keywords: 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine, methyl 4-aryl-2,4-dioxobutanoates, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine