

# ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ *N*-АРИЛИТАКОНИМИДОВ АМИНОПИРИМИДИНОНАМИ

© 2020 г. Я. Ю. Шмойлова, Ю. А. Ковыгин, Д. Ю. Вандышев, И. В. Леденёва,  
Е. А. Кошелева, Х. С. Шихалиев\*

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл. 1  
\*e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступила в редакцию 16 февраля 2020 г.  
После доработки 22 февраля 2020 г.  
Принята к публикации 28 февраля 2020 г.

Предложен удобный способ получения 2-(4,7-диоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетанилидов и 2-(2,4,7-триоксопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетанилидов, основанный на взаимодействии *N*-арилитаконимидов с 6-аминопиримидин-4-онами и с 6-аминопиримидин-2,4-дионами, соответственно, при кипячении реагентов в уксусной кислоте.

**Ключевые слова:** каскадные реакции, арилитаконимиды, аминопиримидиноны, аминоурацилы, пиридо[2,3-*d*]пиримидины, рециклизация.

**DOI:** 10.31857/S0514749220090025

Гетероциклическая система пиридопиримидина, является основой структуры многочисленных биологически активных соединений. Так, среди производных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов обнаружены ингибиторы тирозинкиназ [1], чем объясняется их противоопухолевая [2, 3] активность. Структурное сходство с птеридинами объясняет конкурентное ингибирование дигидрофолатредуктазы [4, 5], с которым связывают их антибактериальную [6, 7] и противогрибковую [8] активность. Кроме того, производные пиридопиримидинов находят применение в терапии ВИЧ-индуцированной пневмонии и других бактериальных инфекций [9].

Известно несколько подходов к синтезу пиридо[2,3-*d*]пиримидиновой системы. Так, возможно формирование обоих циклов в многокомпонентной реакции [10] акрилата, малондинитрила и гуанидина. Маршрут этого процесса, по мнению авторов, включает аннелирование пиримидинового цикла к первоначально образующемуся

пиридиновому. Такая же ступенчатая модель построения конденсированной системы реализуется и при конденсации 2-аминоникотинитрилов с тиокарбамидом [11], гуанидином [12] или формамидом [13] а также при циклизации 2-аминоникотинамида различными альдегидами [3]. Однако, основным синтетическим подходом к построению пиридо[2,3-*d*]пиримидиновой матрицы являются методы, связанные с аннелированием пиридинового кольца к пиримидиновому. К ним относятся сопряжённое присоединение аминоурацилов к енонам [7, 14], в том числе, генерируемым *in situ*, в трёхкомпонентном синтезе [15]; сочетание аминоурацилов с β-дикетонами [16] или же циклоприсоединение α-аминоальдегидов пиримидинового ряда к активированным непредельным соединениям [17]. В числе последних методов выделяются рециклизации малеимидов аминоурацилами [18], позволяющие получить полизамещённые гидрированные матрицы.

Для малеимидов известен целый ряд рециклизаций при взаимодействии их с тиоамидами [19, 20], карбоксимидоамидами [21], аминоксолами [22, 23]. В то же время, реакционная способность их структурных аналогов – итаконимидов, изучена недостаточно, несмотря на то, что доступность этих соединений открывает широкие возможности для построения комбинаторных библиотек на их основе. Так, имеются сведения о взаимодействии их с моноклеофилами – меркаптанами [24], оксазол-4-оном [25]. Однако, упоминания о возможных рециклизациях довольно редки и ограничиваются работами авторов, посвящёнными взаимодействию с 3-аминоциклогексен-2-онами [26] и 1,2-диаминобензимидазолом [27]. В настоящей работе нами изучены реакции *N*-арилитаконимидов с гетероциклическими *C,N*-динуклеофилами – 6-аминопиримидинонами и 1,3-диметил-6-аминопиримидиндионом.

Ранее отмечалось [18], что предпочтительной средой для рециклизации малеимидов с аминоксолами являются высокополярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, уксусная кислота. Сообщалось также [27], что применение уксусной кислоты препятствует изомеризации итаконимида в цитраконимид. Кроме того, выбор её в качестве среды обусловлен хорошей растворимостью в ней бинуклеофилов и ограниченной – продуктов реакции.

Нами установлено, что максимальные выходы в реакции *N*-арилитаконимидов **1a–g** с 6-амино-2-(*R*)пиримидин-4(3*H*)-онами **2a–c** действительно достигаются при кипячении реагентов в уксусной кислоте в течение 2–4 ч. Основными продуктами являются *N*-(арил)-2-(2-*R*-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетамиды **5a–g**, образующиеся с выходами 65–75%. Было исследовано протекание реакции в смесях уксусной кислоты с диметилформамидом, пропан-2-олом, ксилолом. Показано, что в перечисленных системах выходы целевых продуктов составляют менее 20%, что делает их применение неэффективным (схема 1).

Для полифункциональных предшественников **1** и **2** теоретически могут реализоваться несколько маршрутов их взаимодействия. На первой стадии возможна атака итаконимида аминоксопой

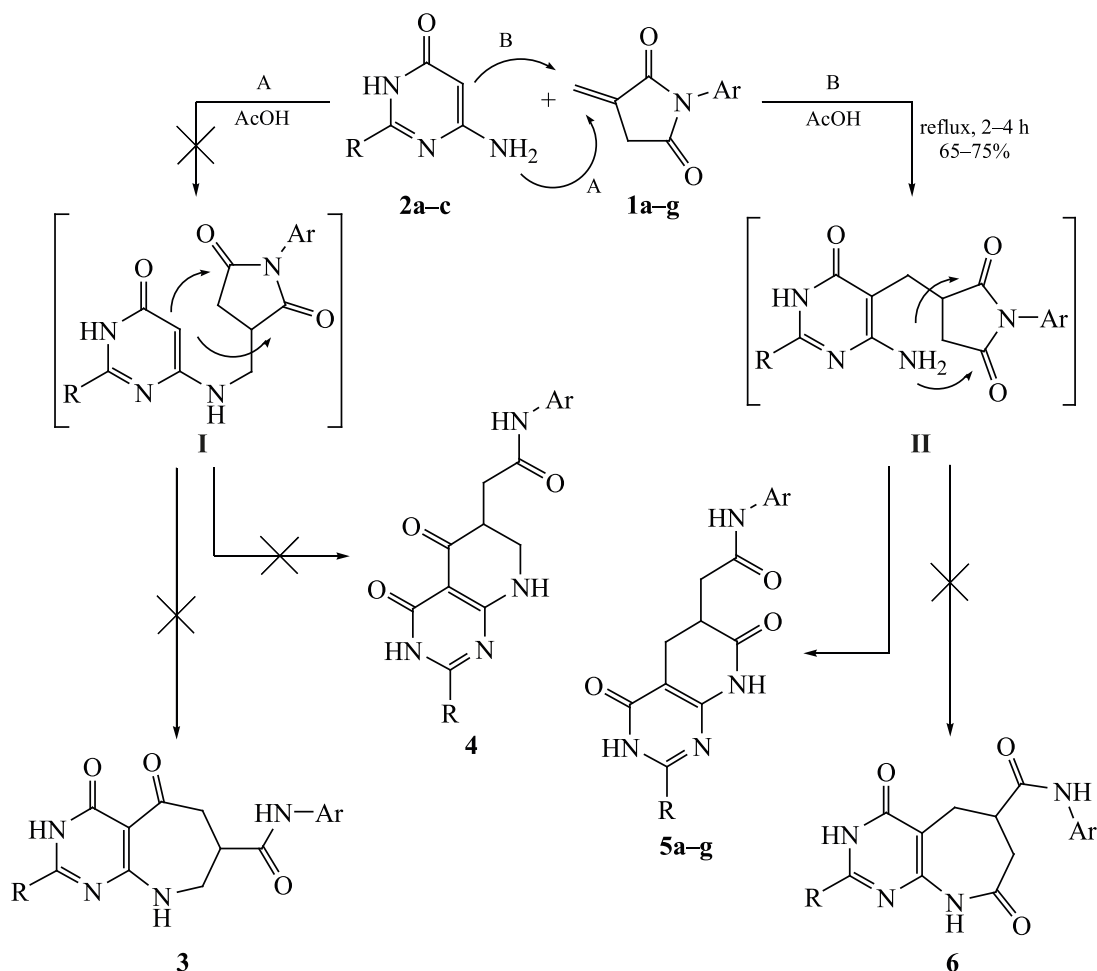
(путь А), после чего аддукт **I**, может рециклизоваться в 4,5-диоксогетеросистемы **3** и **4**. Альтернативный путь – присоединение по Михаэлю метиленовой группы ( $C^5$ ) аминоксола по активированной кратной связи имида (путь В) с возможным образованием интермедиата **II**, дальнейшее трансамидирование которого может приводить к 4,7-диоксопроизводным **5** и **6**.

Анализ спектральных данных продуктов подтверждает протекание реакции по маршруту В с образованием *N*-(арил)-2-(2-*R*-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетамидов **5a–g**. Структуры полученных соединений были охарактеризованы с использованием данных ИК, ЯМР  $^1H$ , и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (электроспрейная ионизация, HPLC-HRMS-ESI).

В спектре ЯМР  $^1H$  соединений **5a–g** в области слабого поля (9.8–10.5 м.д.) присутствуют три синглета, соответствующие амидным протонам. Это позволяет однозначно исключить из рассмотрения структуры **3** и **4**, содержащие лишь по два амидных протона. Соответственно, маршрут взаимодействия А и интермедиат **I** в условиях реакции, по-видимому, не реализуются. Также, важными для установления региохимии процесса являются сигналы протонов двух метиленовых групп и третичного протона в области 2.15–2.75 м.д. Однозначное отнесение сигналов диастереотропных метиленовых протонов основано на корреляциях, обнаруженных в спектрах NOESY  $^1H$ – $^1H$  и HMBC  $^1H$ – $^{13}C$  для соединения **5d** (см. рисунок).

Двумерный спектр NOESY  $^1H$ – $^1H$  позволяет обнаружить взаимодействие протонов  $CH_2$ -групп. Так, наблюдаются чёткие кросс-пики между двойными дублетами при 2.20 и 2.76 м.д., а также между сигналами 2.42 и 2.85 м.д., что указывает на геминальное положение соответствующих протонов. Существенно, что для пары сигналов при 2.42 и 2.85 м.д. наблюдается чёткая корреляция с синглетом NH при 9.97 м.д. Кроме того, сигнал данного амидного протона даёт кросс-пик с парой эквивалентных ароматических СН (7.60 м.д.). Это однозначно указывает на близкое расположение взаимодействующих групп, которое

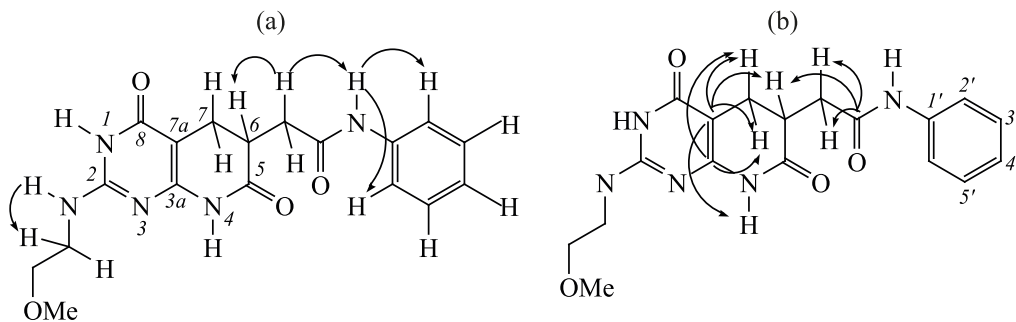
Схема 1.



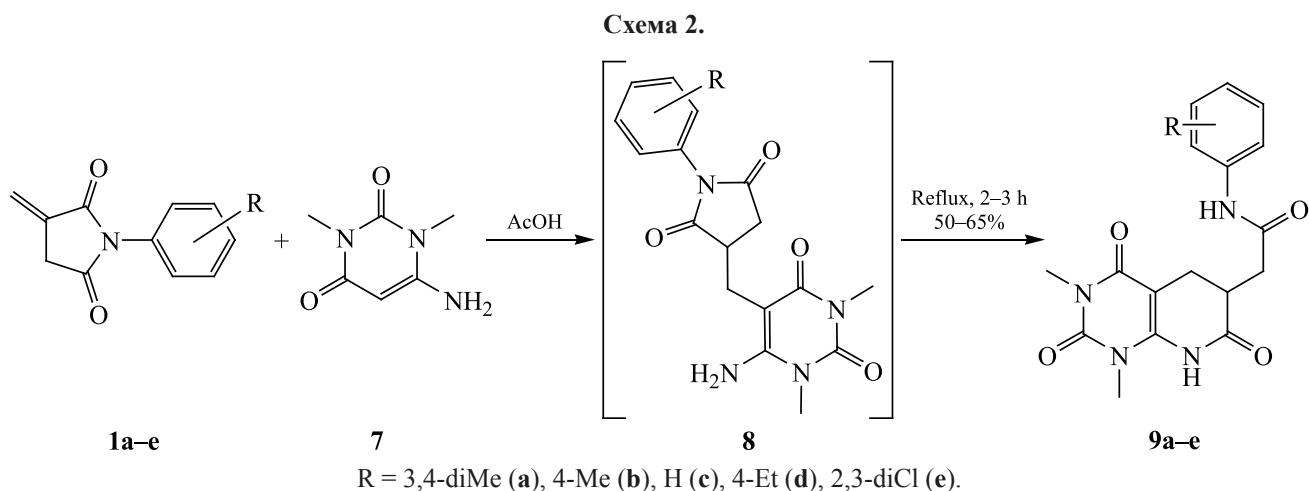
**1**, Ar = 3,4-diMe-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**a**); 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**); 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); 2,3-diCl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**); 2-Me-3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**f**); 3-Cl-4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**g**); **2**, R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe (**a**); S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub> (**b**); NH(2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) (**c**); **5**, R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, Ar = 3-Cl-4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**a**); Ar = 4-Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); Ar = 3,4-diMe-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**d**).

реализуется только в структуре **5d**. Очевидно, отнесение сигналов должно быть следующим: 9.97 м.д. – экзоциклическая амидная группа, 2.42 и 2.85 м.д. – экзоциклическая метиленовая

группа. Для альтернативной структуры **6d** картина взаимодействия была бы иной: для экзо-амидного протона наблюдался бы единственный кросс-пик с метиновым протоном азепиновой системы.



Наиболее значимые взаимодействия в спектрах NOESY (a) и HMBC (b) *N*-фенил-2-(2-метоксиэтиламино)-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетамида (**5d**).



В спектре НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  соединения **5d** аналогичную информацию несут кросс-пики метинового протона (2.85 м.д.) с *эндо*-карбонильным атомом углерода (172.94 м.д.). Карбонильный углерод  $\text{C}^8$  в альтернативной структуре **6d** коррелировал бы с двумя протонами  $\alpha$ -метиленовой группы.

Нами также исследовано взаимодействие *N*-арилитаконимидов **1a–e**, со структурным аналогом 6-амино-2-(R)-пиридин-4(3*H*)-онов **2a–c** – 6-амино-1,3-диметилаурацилом (**7**). Установлено, что кипячение реагентов в уксусной кислоте в течение 2–3 ч ожидаемо приводит к образованию 2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]пиридин-6-ил)-*N*-арилацетамидов **9a–e** с выходами 50–65% (схема 2).

Маршрут реакции, очевидно аналогичен приведенному выше: каскадное взаимодействие начинается с атаки С-нуклеофильным центром 6-амино-1,3-диметилаурацила активированной двойной связи итаконимида с образованием аддуктов **8**, рециклизирующихся в 2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]пиридин-6-ил)-*N*-арилацетамиды **9a–e**.

Химические сдвиги характеристических протонов и тонкая структура спектров ЯМР  $^1\text{H}$  аналогичны таковым для *N*-арил-2-(2-R-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиридин-6-ил)-ацетанилидов.

Таким образом, нами разработан новый вариант синтеза производных пиридо[2,3-*d*]пири-

мидин-6-илуксусных кислот на основе региоселективной рециклизации *N*-арилитаконимидов при их взаимодействии с 6-амино-2-(R)пиридин-4(3*H*)-онами и 6-аминоурацилами. Предположительный каскадный маршрут реакции включает присоединение С-нуклеофильного центра по активированной кратной связи электрофила и последующее внутримолекулярное трансамидирование интермедиата с одновременной рециклизацией. В дальнейшем планируется использование полученных производных пиридо[2,3-*d*]пиридин-6-илуксусных кислот для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью, в том числе ростстимулирующей.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX 500 в ДМСО- $d_6$  при 30°C, внутренний стандарт ТМС. Для записи двумерных спектров использованы стандартные методики фирмы «Bruker». Время смешивания в спектрах NOESY 0.3 с. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent Technologies LCMS 6230B (ESI). ИК спектры регистрировались при помощи ИК Фурье-спектрометра «Vertex 70». Отнесение сигналов осуществлено на основе справочных данных.

Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также качественный анализ реакционных смесей осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, элюенты: метанол, хлороформ и

их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм – УФ и пары йода.

*N*-Арилитаконимиды **1a–e**, аминопиримидиноны **2a–d** и 6-амино-1,3-диметилурацил (**7**) являются коммерческими препаратами, доступными в компании «Alinda Chemical».

**Синтез *N*-(3-хлор-4-метилфенил)-2-{2-(2-метоксиэтил)амино-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил}-ацетамида (**5a**).** Смесь 1.85 г (0.01 моль) 4-амино-2-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пиримидин-6-она (**2a**) и 2.35 г (0.01 моль) *N*-(3-хлор-4-метилфенил)итаконимиды (**1g**) кипятили в течение 2–4 ч в 5 мл АсОН. Выделившийся осадок отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом. Выход 2.7 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл. 349–350°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1643, 1604 (C=O, амид I), 1514 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.18 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 12.2, 15.5 Гц), 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 9.3, 16.8 Гц), 2.74 д.д (1H, CH<sub>2</sub>-5, *J* 6.3, 15.3 Гц), 2.80–2.86 м (2H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.28 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.39–3.45 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 6.49 уш.с (1H, NH), 7.26–7.79 м (3H<sub>аром</sub>), 10.02 с (1H, NH), 10.06 с (1H, NH), 10.42 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 420.1433 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. *M* 420.1439.

Соединения **5b–g** получали аналогично.

***N*-(4-этилфенил)-2-{2-(2-метоксиэтил)амино-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил}-ацетамид (**5b**).** Выход 2.8 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл 358–359°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1641, 1600 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.6 Гц), 2.17 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 12.4, 15.5 Гц), 2.38 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 9.4, 16.3 Гц), 2.51–2.57 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.74 д.д (1H, CH<sub>2</sub>-5, *J* 6.9, 15.6 Гц), 2.78–2.87 м (2H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.28 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.39–3.44 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 6.51 уш.с (1H, NH), 7.12–7.49 м (4H<sub>аром</sub>), 9.87 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 400.1978 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. *M* 400.1986.

***N*-(3,4-диметилфенил)-2-{2-(2-метоксиэтил)амино-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил}-ацетамид (**5c**).** Выход 2.6 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл 349–

350°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645, 1606 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.15 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.17 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 12.1, 15.5 Гц), 2.18 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 9.6, 16.6 Гц), 2.73 д.д (1H, CH<sub>2</sub>-5, *J* 6.9, 15.5 Гц), 2.74–2.86 м (2H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.28 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.39–3.45 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 6.49 уш.с (1H, NH), 6.93–7.24 м (3H<sub>аром</sub>), 9.79 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 400.1978 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. *M* 400.1986.

***N*-фенил-2-{2-(2-метоксиэтил)амино-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил}-ацетамид (**5d**).** Выход 2.4 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл 333–334°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1695, 1618 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.20 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 12.5, 15.6 Гц), 2.42 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 9.2, 16.4 Гц), 2.76 д.д (1H, CH<sub>2</sub>-5, *J* 7.1, 15.6 Гц), 2.82–2.89 м (2H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.28 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.39–3.46 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 6.51 уш.с (1H, NH), 7.01–7.60 м (5H<sub>аром</sub>), 9.97 с (1H, NH), 10.03 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 372.1668 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. *M* 372.1672.

***N*-(3-хлор-4-метилфенил)-2-(2-(2-метоксиэтил)амино-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-ацетамид (**5e**).** Выход 3.0 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл 364–365°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1643, 1600 (C=O, амид I), 1514 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 12.3, 15.4 Гц), 2.45 д.д (1H, CH<sub>2</sub>CO, *J* 7.5, 15.1 Гц), 2.87–2.94 м (3H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.88 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 7.00–8.57 м (8H, CH<sub>аром</sub> + NH), 10.05 с (1H, NH), 10.28 с (1H, NH), 11.06 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 468.1433 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. *M* 468.1439.

***N*-(2-метил-3-хлорфенил)-2-(2-(3-метилбутил)сульфанил-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-ацетамид (**5f**).** Выход 3.2 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл 316–317°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1699, 1623 (C=O, амид I), 1517 (C=O, амид II). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.49–1.55 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.63–1.70 м (1H, CH), 2.23 с (1H, CH<sub>3</sub>), 2.31–2.39 м (1H, CH<sub>2</sub>CO), 2.51–2.55 м (1H, CH<sub>2</sub>CO), 2.82–2.98 м (3H, CH<sub>2</sub>-5 + CH-6), 3.09–3.14 м (2H, SCH<sub>2</sub>), 7.17–7.32 м (3H<sub>аром</sub>), 9.62 с (1H, NH), 10.44 с (1H, NH), 12.48 уш.с (1H, NH). Масс-

спектр,  $m/z$ : 449.1408  $[M]^+$ .  $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$ .  $M$  449.1415.

***N*-фенил-2-{2-(3-метилбутил)сульфанил-4,7-диоксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил}-ацетамид (5g).** Выход 3.0 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл 313–314°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1662, 1612 (C=O, амид I), 1487 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H,  $CH_3$ ), 0.92 с (3H,  $CH_3$ ), 1.49–1.56 м (2H,  $CH_2$ ), 1.63–1.70 м (1H, CH), 2.35 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  12.6, 16.0 Гц), 2.47 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.9, 15.3 Гц), 2.81–2.96 м (3H,  $CH_2-5$  + CH-6), 3.09–3.14 м (2H, SCH<sub>2</sub>), 7.60–7.01 м (5H<sub>аром</sub>), 9.99 с (1H, NH), 10.44 с (1H, NH), 12.39 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 401.1643  $[M]^+$ .  $C_{20}H_{24}N_4O_3S$ .  $M$  401.1649.

**Синтез *N*-(3,4-диметилфенил)-2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил)-ацетамида (9a).** Смесь 1.55 г (0.01 моль) 6-аминодиметилурацила (7) и 2.15 г (0.01 моль) *N*-(3,4-диметилфенил)-итаконимида (1a) кипятили в течение 2–4 ч в 5 мл АсОН. Реакционную массу выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Выход 2.4 г (65%), бесцветные кристаллы, т.пл 240–241°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1668, 1615 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.26 с (3H,  $CH_3$ ), 2.31 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  13.4, 15.6 Гц), 2.40 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.2, 15.6 Гц), 2.51 с (3H,  $CH_3$ ), 2.82–2.90 м (2H,  $CH_2-5$ ), 2.93–3.00 м (1H, CH-6), 3.16 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 7.79–7.25 м (3H<sub>аром</sub>), 10.09 с (1H, NH), 10.47 с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 371.1717  $[M]^+$ .  $C_{19}H_{22}N_4O_4$ .  $M$  371.1721.

Соединения **9b–e** получали аналогично.

***N*-(4-метилфенил)-2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил)-ацетамид (9b).** Выход 2.2 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл 247–248°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1664, 1621 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.24 с (3H,  $CH_3$ ), 2.30 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  13.4, 15.6 Гц), 2.46 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.5, 15.5 Гц), 2.51 с (3H,  $CH_3$ ), 2.81–2.89 м (2H,  $CH_2-5$ ), 2.92–2.99 м (1H, CH-6), 3.16 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 7.47–7.08 м (4H<sub>аром</sub>), 9.89 с (1H, NH), 10.46 с (1H, NH).

Масс-спектр,  $m/z$ : 357.1557  $[M]^+$ .  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ .  $M$  357.1564.

***N*-фенил-2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил)-ацетамид (9c).** Выход 2 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл 249–250°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1664, 1621 (C=O, амид I), 1512 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  13.6, 15.4 Гц), 2.49 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.3, 15.6 Гц), 2.83–2.90 м (2H,  $CH_2-5$ ), 2.93–3.01 м (1H, CH-6), 3.16 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 7.59–7.01 м (4H<sub>аром</sub>), 9.99 с (1H, NH), 10.47 с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 343.1414  $[M]^+$ .  $C_{17}H_{18}N_4O_4$ .  $M$  343.1407.

***N*-(4-этилфенил)-2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил)-ацетамид (9d).** Выход 1.8 г (50%), бесцветные кристаллы, т.пл 238–239°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1676, 1640 (C=O, амид I), 1517 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J$  7.6 Гц), 2.31 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  13.6, 15.4 Гц), 2.47 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  7.5, 15.6 Гц), 2.55 к (2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J$  7.5, 15.0 Гц), 2.82–2.89 м (2H,  $CH_2-5$ ), 2.92–3.00 м (1H, CH-6), 3.16 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 7.49–7.11 м (4H<sub>аром</sub>), 9.91 с (1H, NH), 10.47 с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 371.1718  $[M]^+$ .  $C_{19}H_{22}N_4O_4$ .  $M$  371.1721.

***N*-(2,3-дихлорфенил)-2-(1,3-диметил-2,4,7-триоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-ил)-ацетамид (9e).** Выход 2.5 г (60%), т.пл 238–239°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1676, 1640 (C=O, амид I), 1517 (C=O, амид II). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.34 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  12.7, 15.1 Гц), 2.59 д.д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J$  8.3, 15.4 Гц), 2.79–3.01 м (3H,  $CH_2-5$  + CH-6), 3.17 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 7.33–7.71 м (3H<sub>аром</sub>), 9.64 с (1H, NH), 10.49 с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$ : 411.0622  $[M]^+$ .  $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_4$ .  $M$  411.0628.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

ИК и масс-спектры получены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках  
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 9 2020

государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020–2022 годы, проект № FZGU-2020-0044.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moreno E., Plano D., Lamberto I., Font M., Encío I., Palop J.A., Sanmartín C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 283–298. doi 10.1016/j.ejmech.2011.10.056
- Flefel E.M., Sayed H.N., Hashem A.I., Shalaby E.A., El-Sofany W., Abdel-Megeid F.M.E. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2515–2527. doi 10.1007/s00044-013-0830-y
- Krapf M.K., Gallus J., Vahdati S., Wiese M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3389–3408. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01012
- Gangjee A., Vasudevan A., Queener S.F., Kisliukg R.L. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1778–1785.
- Lakshmi Narayana B., Raghu Ram Rao A., Shanthan Rao P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1369–1376. doi 10.1016/j.ejmech.2008.05.025
- Elagamey A.G., Abdel Sattar S., El-Taweel F., Said S. *J. Het. Chem.* **2015**. doi 10.1002/jhet.2487
- El-Gazzar Abdel-Rahman B.A., El-Enanyb M.M., Mahmoud N.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3261–3273. doi 10.1016/j.bmc.2007.12.012
- Hanafy F.I. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 65–69. doi 10.5155/eurjchem.2.1.65-69.303
- Buron F., Merour J.Y., Akssira M., Guillaumet G., Routier S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 76–95. doi 10.1016/j.ejmech.2015.03.029
- Mont N., Teixido J., Borrella J.I., Kappeb C.O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385–5387, doi 10.1016/S0040-4039(03)01306-6
- Kumar N., Singh G., Yadav A.K. *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 52–56. doi 10.1002/1098-1071(2001)12:1<52::AID-HC11>3.0.CO;2-0
- Gangjee A., Adaira O., Queener S.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2929–2935. doi 10.1016/S0968-0896(01)00223-1
- Ibrahim D.A., Ismail N.S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5825–5832. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.041
- Chebanov V.A., Saraev V.E., Gura E.A., Desenko S.M., Musatov V.I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 350–360. doi 10.1135/cccc20050350
- Hassan N.A., Hegab M.I., Hashem A.I., Abdel-Motti F.M., Hebah S.H.A., Abdel-Megeid F.M.E. *Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 775–782. doi 10.1002/jhet.5570440404
- Takahashi M., Nagaoka H., Inoue K. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 525–530. doi 10.1002/jhet.5570410408
- Devi I., Borah H.N., Bhuyan P.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2405–2408. doi 10.1016/j.tetlet.2004.01.094
- Rudenko R.V., Komykhov S.A., Desenko S.M., Sen'ko Y.V., Shishkin O.V., Konovalova I.S., Shishkina S.V., Chebanov V.A. *Synthesis.* **2011**, *19*, 3161–3167. doi 10.1055/s-0030-1260163
- Руденко Р.В., Комыхов С.А., Десенко С.М. *ХТС.* **2009**, *45*, 1272–1273. [Rudenko R.V., Komykhov S.A., Desenko S.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1017–1018.] doi 10.1007/s10593-009-0377-5
- Metwally M.A., Farahat A.A., Abdel-Wahab B.F. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *31*, 315–349. doi 10.1080/17415993.2010.482155
- Шихалиев Х.С., Ковыгин Ю.А., Потапов А.Ю., Сабынин А.Л., Кошелева Е.А. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2017**, *66*, 86–90. [Shikhaliev Kh.S., Kovygin Yu.A., Potapov A.Yu., Sabynin A.L., Kosheleva E.A. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, *66*, 86–90.] doi 10.1007/s11172-017-1704-0
- Rudenko R.V., Komykhov S.A., Desenko S.M., Musatov V.I., Shishkin O.V., Konovalova I.S., Vashchenko E.V., Chebanov V.A. *Synthesis.* **2011**, *5*, 783–793. doi 10/1055/s-0030-1258421
- Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю. *ХТС.* **2015**, *51*, 829–833. [Vandyshv D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 829–833.] doi 10.1007/s10593-015-1782-6
- Lin S., Leow D., Huang K., Tan C. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1741–1744. doi 10.1002/asia.200900331
- Zhu B., Lee R., Li J., Ye X., Hong S., Qiu S., Coote M. L., Jiang Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1299–1303. doi 10.1002/anie.201507796
- Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С., Крысин М.Ю., Потапов А.Ю., Леденёва И.В., Кошелева Е.А. *ХТС.* **2019**, *55*, 748–754. [Kovygin Yu.A., Shikhaliev Kh.S., Krysin M.Yu., Potapov A.Yu., Ledenyova I.V., Kosheleva Ye.A., Vandyshv D.Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 748–754.] doi 10.1007/s10593-019-02530-5
- Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Кокконова А.В., Потапов А.Ю., Колпакова М.Г., Сабынин А.Л., Зубков Ф.И. *ХТС.* **2016**, *52*, 493–497. [Vandyshv, D.Y., Shikhaliev, K.S., Kokonova, A.V., Potapov A.Yu., Kolpakova M.G., Sabynin A.L. Zubkov F.I. *Chem Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 493–497.] doi 10.1007/s10593-016-1914-7

# Efficient Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines Based on *N*-Arylitaconimides Recyclization with Aminopyrimidinones

Y. U. Shmoylova, Yu. A. Kovygin, D. Yu. Vandyshev, I. V. Ledeneva,  
E. A. Kosheleva, and Kh. S. Shikhaliev\*

*Voronezh State University, 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya pl. 1*

*\*e-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

Received February 16, 2020; revised February 22, 2020; accepted February 28, 2020

A novice handy way of 2-(4,7-dioxo pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-yl)acetanilide and 2-(2,4,7-trioxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-yl)acetanilides synthesis based on the interaction of *N*-arylitaconimides with 6-aminopyrimidine-4-ones and with 6-aminopyrimidine-2,4-diones in boiling acetic acid was offered.

**Keywords:** cascade reactions, arylitaconimides, aminopyrimidinones, aminouracils, pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, recyclization