

УДК 547.745:547.571

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДО[1,2-С]ПИРИМИДИН-3-ОНОВ
НА ОСНОВЕ 3-АРИЛМЕТИЛИДЕН-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ****Аниськова Т.В., Железнова М.А., Егорова А.Ю.***ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Институт химии, Саратов, e-mail: aniskovatv@mail.ru*

Интерес исследователей к гетероциклическим системам, содержащим пиридопиримидиновый фрагмент постоянно растет, что объясняется высокой и разнообразной биологической активностью данных соединений. Поэтому разработка новых методов синтеза на основе различных и доступных субстратов является актуальным направлением современной химии гетероциклических соединений. 3Н-Фуран-2-оны являются многоцентровыми, с точки зрения реакционной способности, соединениями, перспективными субстратами для синтеза различных сложнопостроенных гетероциклических ансамблей, обладающих полезными свойствами. Изучено взаимодействие 3Н-фуран-2-онов с карбонатом гуанидина и глюкозой. В результате выделены ранее не известные 1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-оксо-2R-этил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3Н-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-онов с выходом до 73%. Состав и структура впервые полученных соединений доказаны с привлечением данных элементного анализа и ЯМР-спектроскопии. Характер и расположение сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C полностью подтверждают предложенную структуру.

Ключевые слова: 5-R-3-арилметилен-3Н-фуран-2-оны, микроволновая активация реагентов, гуанидин, глюкоза

**SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PYRIDO[1,2-C]PYRIMIDINE-3-ONES
BASED 3-ARYLMETHYLIDENE-3H-FURAN-2-ONES****Aniskova T.V., Zheleznova M.A., Egorova A.Y.***Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, e-mail: aniskovatv@mail.ru*

Interest in heterocyclic systems containing pyridopyrimidine fragment is growing, due to the high and diverse biological activity of these compounds. Therefore, the development of new synthetic methods based on different substrates is available and actual direction of modern chemistry of heterocyclic compounds. 3H-Furan-2-ones are multicenter, from the viewpoint of reactivity, compounds promising substrates for the synthesis of various ensembles of complex heterocyclic having useful properties. The interaction 3H-furan-2-ones with guanidine carbonate and glucose. As a result not previously allocated known 1-amino-5,6,7-trihydroxy-8-(hydroxymethyl)-4-(2-oxo-2R-ethyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-pyrido [1,2-c] pyrimidine-3-ones with a yield to 73%. The composition and structure of the obtained compounds are proved for the first time involving elemental analysis data and NMR spectroscopy. The nature and location of the signals in the ^1H NMR spectra, ^{13}C completely confirm the proposed structure.

Keywords: 5-R-3-arylmethylidene-3H-furan-2-ones, microwave activation reagents, guanidine, glucose

Гетероциклические системы, содержащие в своем составе, пиридопиримидиновый фрагмент давно привлекают внимание исследователей своей разнообразной фармакологической активностью. Особенно большой интерес пиридопиримидины привлекли к себе в последние годы в связи с обнаружением у них способности селективно ингибировать деятельность различных протеин-киназ. В настоящее время большое число разнообразных пиридопиримидинов проходят разные стадии клинических испытаний в качестве противоопухолевых препаратов для лечения практически всех видов злокачественных опухолей. Кроме того, многие из этих же соединений оказались эффективными препаратами для лечения артритов, астмы, остеопороза, сердечной недостаточности, воспаления легких, атеросклероза и т.д. Поэтому разработка новых универсальных методов синтеза различных замещенных производных пиридопиримидинов является актуальной проблемой.

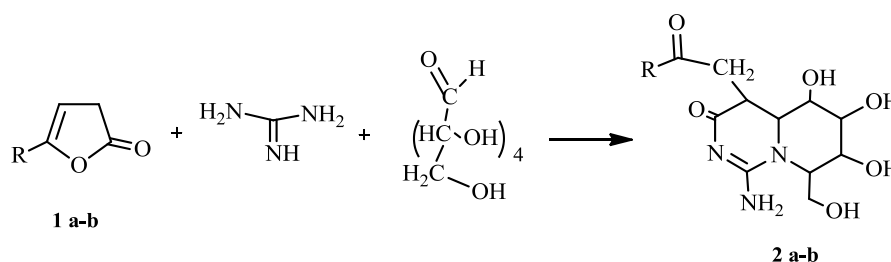
С этой точки зрения удобными и доступными субстратами для синтеза гетероциклических систем, содержащих пиридопиримидиновый фрагмент явились 3Н-фуран-2-оны. Структурные фрагменты исследуемых нами 3Н-фуран-2-онов входят в состав природных соединений (протоанемонин, аскорбиновая и пеницилловая кислоты), синтетических лекарственных средств, используемых при лечении болезней желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Ранее было изучено взаимодействие арилметиленовых производных 3Н-фуран-2-онов с различными реагентами [1-5].

Изучено взаимодействие эквимолярных количеств фуран-2-она с глюкозой и карбонатом гуанидина. Осуществление реакции при кипячении реагентов в безводном толуоле (бензоле), этаноле, диметилсульфоксиде в присутствии каталитических количеств триэтиламина в течение 10 часов ни привело к ожидаемым результатам. Выделить конечный продукт реакции не удалось.

Данное взаимодействие было изучено в условиях микроволновой активации. В условиях микроволновой активации в реакцию были введены эквимольные количества фуран-2-она с глюкозой и карбонатом гуанидина, с использованием силикагеля, в качестве твердой подложки.

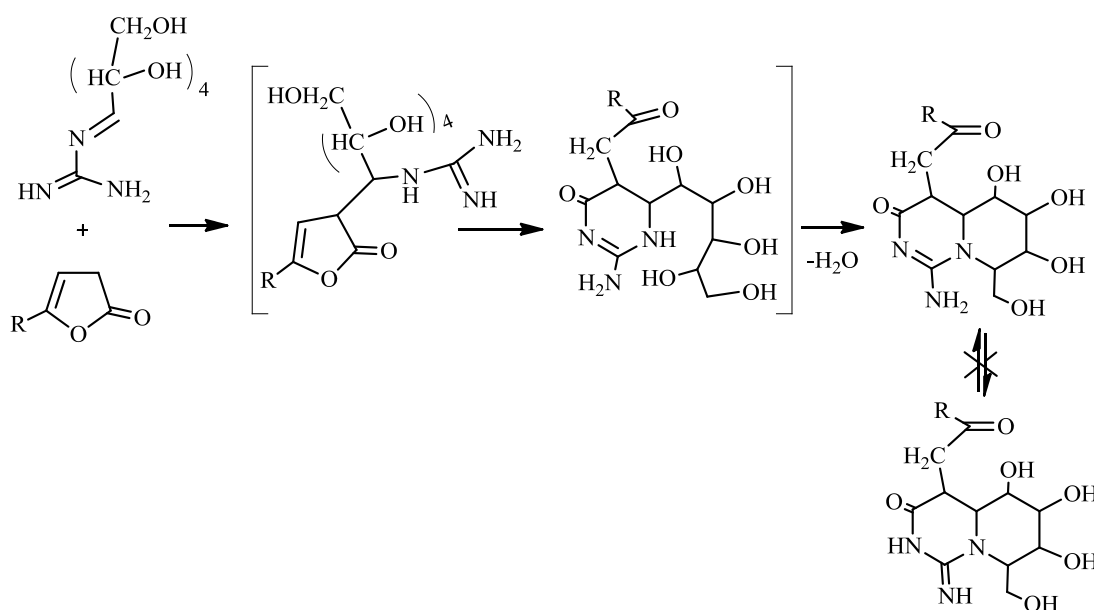
Микроволновый нагрев отличается от традиционного высокими объемным и временными градиентами, а также неодинаковой способностью различающихся по составу растворов и компонентов гетерогенных систем к поглощению энергии излучения. Кроме того, в электромагнит-

ном микроволновом поле происходит ориентация заряженных частиц и диполей, присутствующих в растворе, что влияет на их взаимодействие. Синтез в условиях микроволновой активации позволяет отказаться от растворителей, в данном случае температура реакционной смеси не ограничивается температурой кипения растворителя и реакция протекает значительно быстрее. Все это приводит как к изменению выхода продуктов реакции, скорости протекания процесса, возможности отказа от высококипящих и токсичных растворителей.



Реакция проводилась в СВЧ-печи в течение 15 минут с образованием 1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидрокси-метил)-4-(2-оксо-2R-этил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиродо[1,2-с]пиримидин-3-онов (2 a-b). Вероятно, первоначально происходит образование 2,3,4,5,6-пентагидроксигексилденгуанидина, за счет взаимодействия глюкозы с гуанидином,

сопровождается элиминированием молекулы воды. Дальнейшая конденсация замещенного гуанидина с фуран-2-оном сопровождается раскрытием лактонного кольца и образованием пиридопиримидиновой системы, за счет последовательной атаки атома азота иминогруппы по электронодефицитному атому углерода и отщепления молекулы воды.



Не исключалось образование имино-формы пиридопиримидиноновой системы, однако на основании эксперимента НМВС сделано заключение о существовании аминформы.

Поданным виртуального скрининга 1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-оксо-2R-этил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-оны можно использовать как антинеопластические, противоаллергенные, противовоспалительные, обезболивающие средства, также данные соединения проявляют анти-ВИЧ активность.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H записаны на спектрометре Varian-400, при 20-25 °С в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Рабочая частота 400 МГц. ТСХ проводили на пластинах Silufol UV-254, элюент – гексан:этилацетат:хлороформ – 2:2:1, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены в открытом капилляре. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Elementar модели «Vario Micro cube».

1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-оны (2).

В термостойком бюксе смешивают 0,01 моль 3H-фуран-2-она, 0,01 моль глюкозы, 0,01 моль карбоната гуанидина и нагревают в микроволновой печи при максимальной мощности в течение 15 минут. Реакционную массу выливают в стакан с водой, тщательно перемешивают и нейтрализуют соляной кислотой до нейтральной pH среды. Образовавшийся маслянистый слой экстрагируют смесью гексана и хлороформа (1:1), полученную смесь упаривают. Полученные кристаллы сушат на фильтре Шотта.

1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-он (2a).

Выход 58%, T_{пл} 98-100 °С. ЯМР¹H, δ, м.д.: 2.76 м., (2H, CH₂), 2.83 м., (1H, CH), 2.94 м., (1H, CH), 3.05 м., (1H, CH), 3.10 м., (1H, CH), 3.16 м., (1H, CH), 3.23 м., (1H, CH), 3.46 м., (2H, CH₂), 4.17 с., (1H, OH), 4.35 с., (1H, OH), 5.05 с., (1H, OH), 6.10 с., (1H, OH), 7.17-7.65 м., (5H, аром.), 8.15 уш.с (2H, NH₂). Найдено %: C 55.98; H 5.63; N 12.07. C₁₇H₂₁N₃O₆. Вычислено %: C 56.19; H 5.83; N 11.56.

1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-оксо-2-(п-толил)-этил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-он (2b).

Выход 61%, T_{пл} 88-90 °С. ЯМР¹H, δ, м.д.: 2.15 с., (3H, CH₃), 2.68 м., (2H, CH₂), 2.75 м., (1H, CH), 2.88 м., (1H, CH), 3.11 м., (1H, CH), 3.21 м., (1H, CH), 3.23 м., (1H, CH), 3.26 м., (1H, CH), 3.42 м., (2H, CH₂), 4.24 с., (1H, OH), 4.56 с., (1H, OH), 5.34 с., (1H, OH), 6.34 с., (1H, OH), 7.19-7.52 м., (4H, аром.), 8.23 уш.с (2H, NH₂). Найдено %: C 57.58; H 6.56; N 10.85. C₁₈H₂₃N₃O₆. Вычислено %: C 57.29; H 6.14; N 11.13.

1-амино-5,6,7-тригидрокси-8-(гидроксиметил)-4-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-4,4a,5,6,7,8-гексагидро-3H-пиридо[1,2-с]пиримидин-3-он (2c).

Выход 65%, T_{пл} 112-114 °С. ЯМР¹H, δ, м.д.: 2.83 м., (2H, CH₂), 2.79 м., (1H, CH), 2.80 м., (1H, CH), 3.15 м., (1H, CH), 3.28 м., (1H, CH), 3.33 м., (1H, CH), 3.37 м., (1H, CH), 3.47 м., (2H, CH₂), 3.75 с., (3H, OCH₃), 4.15 с., (1H, OH), 4.70 с., (1H, OH), 5.40 с., (1H, OH), 6.10 с., (1H, OH), 7.34-7.68 м., (4H, аром.), 8.10 уш.с (2H, NH₂). Найдено %: C 57.29; H 6.14; N 11.13.

Найдено %: C 55.14; H 6.21; N 10.37. C₁₈H₂₃N₃O₇. Вычислено %: C 54.96; H 5.89; N 10.68.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-03-00530).

Список литературы

1. Anis'kova T.V., Yegorova A.Yu., and Chadina V.V. Interaction of 3-arylmethylene-3H-furan(pirrol)-2-ones with acetoacetic ester // Mendeleev Communications. – 2008. – Vol. 18. № 3. – P. 167–168.
2. Аниськова Т.В., Камнева И.Е., Егорова А.Ю. Синтез арилметилен(этилиден)фуранонон // Обзорный журнал по химии. – 2014. – Т.4. № 3. – С. 129–145.
3. Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Синтез новых фуранопиранов и ангулярно построенных фуранопиранохроменов на основе арилметиленовых фуран-2-онов // Журнал органической химии. – 2013. – Т.49. № 10. – С. 1534–1536.
4. Anis'kova T.V., Chadina V.V., and Yegorova A.Yu. Reaction of 3-arylmethylidene-3H-furan-2-ones with 3-amino-1,2,4-triazole as a convenient technique to synthesize condensed diazepinones // Synthetic Communications. – 2011. – Vol. 41. № 15. – P. 2315–2322.
5. Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. Арилметиленовые производные 3H-фуран-2-онов в синтезе фуранопиридинкарбонитрилов // Журнал органической химии. – 2012. – Т.48. № 12. – С. 1607–1608.
6. Aniskova T.V., Yegorova A.Yu., Chadina V.V. Synthesis of polyheterocyclic compounds derived from 6-amino-4-aryl-2-r-4h-furo[2,3-b]pyran-5-carbonitriles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Т. 45, № 12. – С. 1460–1463.