

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-ГИДРОКСИ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, Н.Л.Березнякова, Е.А.Таран, А.А.Давиденко*

Национальный фармацевтический университет

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: гетероциклические производные трикарбонилметана; 2-аминопиридины; сложные эфиры; 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновые кислоты

Предложен улучшенный способ получения этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты, представляющего интерес как основа для синтеза противовирусных лекарственных средств. Метод заключается в постепенном прибавлении в предварительно нагретый до 150°C избыток триэтил-метантрикарбоксилата раствора 2-амино-4-метилпиридина в триэтил-метантри-карбоксилате, используемом в качестве ацилирующего и конденсирующего агента, а также высококипящего теплоносителя одновременно. Такая модификация позволяет не только значительно упростить регенерацию взятого в избытке триэтилметантри-карбоксилата, но и практически полностью избежать нежелательного образования побочного 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-N-(4-метилпиридин-2-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамиды. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле синтезированный этиловый эфир 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты существует в цвиттер-ионной форме с локализацией положительного заряда на протонированном атоме азота и отрицательного заряда на атоме углерода в положении 3 пиридопиримидинового ядра. На основании изучения спектров ЯМР ^1H и ^{13}C высказано предположение, что исследуемое соединение и в растворе существует в виде равновесной смеси двух таутомерных форм.

IMPROVED SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND SPATIAL STRUCTURE OF ETHYL 2-HYDROXY-8-METHYL-4-OXO-4H-PYRIDO[1,2-a]PYRIMIDINE-3-CARBOXYLATE

I.V.Ukrainets, N.L.Bereznyakova, K.A.Taran, O.O.Davidenko

Key words: heterocyclic tricarbonylmethane derivatives; 2-aminopyridines; esters; 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylic acids

The improved method for obtaining ethyl 2-hydroxy-8-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylate being of interest as a base for synthesis of antiviral medicines has been suggested. The method involves a gradual addition of the solution of 2-amino-4-methylpyridine in triethylmethanetricarboxylate used as an acylating and condensing agent, as well as a high boiling heating agent simultaneously in the excess of triethylmethanetricarboxylate preheated to 150°C. This modification allows not only to reduce considerably regeneration of triethylmethanetricarboxylate taken in excess, but practically to avoid completely the undesirable formation of by-product – 2-hydroxy-8-methyl-N-(4-methylpyridin-2-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxamide. It has been found by X-ray diffraction analysis that in the crystal the ethyl 2-hydroxy-8-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylate synthesized exists in the zwitterionic form with localization of the positive charge at the protonated nitrogen atom and the negative charge at the carbon atom in position 3 of the pyridopyrimidine ring. Based on the study of NMR ^1H and ^{13}C spectra the assumption that the test compound exists as an equilibrium mixture of two tautomeric forms in solution has been expressed.

ПОКРАЩЕНИЙ СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПРОСТОРОВА БУДОВА ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 2-ГІДРОКСИ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-4Н-ПІРИДО[1,2-а]ПІРИМІДИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

I.V.Українець, Н.Л.Березнякова, К.А.Таран, О.О.Давиденко

Ключові слова: гетероциклічні похідні трикарбонілметану; 2-амінопіридины; естери; 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти

Запропоновано покращений спосіб одержання етилового естеру 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти, який представляє інтерес як основа для синтезу противірусних лікарських засобів. Метод полягає у поступовому додаванні в попередньо нагрітий до 150°C надлишок триетилметантрикарбоксилату розчину 2-аміно-4-метилпіридину в триетилметантрикарбоксилаті, що використовується як ацилюючий та конденсуєчий агент, а також як висококиплячий теплоносії одночасно. Така модифікація дозволяє не тільки значно спростити регенерацію взятого у надлишку триетилметантрикарбоксилату, але й практично повністю уникнути утворення побічного 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-N-(4-метилпіридин-2-іл)-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксаміду. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено, що в кристалі синтезований етиловий естер 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонові кислоти існує у цвіттер-іонній формі з локалізацією позитивного заряду на протонізованому атомі нітрогену і негативного заряду на атомі карбону у положенні 3 піридопиримидинового ядра. На основі вивчення спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C зроблено припущення, що досліджувана сполука і в розчині існує у вигляді рівноважної суміші двох таутомерних форм.

Повышенный интерес к 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинам и их производным со стороны исследователей различных научных специальностей обусловлен прежде всего широким спектром их биологической активности. Даже беглый просмотр различного рода информационных источников обнаруживает на этот счет массу данных. Так, например, на основе этой молекулярной системы синтезированы высокоэффективные антималярийные средства [1, 2]. 2-Метилзамещенные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидины проходят расширенные фармакологические испытания в качестве потенциальных противораковых агентов [3, 4]. Арильные заместители в положении 2 пиридо[1,2-*a*]пиримидинового цикла придают молекуле антиоксидантные свойства [5], а наличие тетразола в положении 3 – противоаллергические [6]. С введением сложноэфирных или карбамидных группировок появляется способность активно ингибировать рост вирусов иммунодефицита человека [7], простого герпеса [8] и возбудителя лихорадки Западного Нила [9]. Пиридо[1,2-*a*]пиримидины перспективны также как противомикробные средства [10, 11], кардиопротекторы [12] и антикоагулянты [13]. Принимая во внимание эти факты, становится понятным стремление химиков не только предложить эффективные методы синтеза пиридо[1,2-*a*]пиримидинов [10, 14, 15], но и в деталях изучить их строение [16-22].

Ранее нами был разработан способ получения этиловых эфиров 2-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновых кислот реакцией соответствующих 2-амино-пиридинов с двукратным избытком триэтилметантрикарбоксилата в кипящем ксилоле [15]. Сейчас найдено, что лучшие результаты могут быть достигнуты при использовании триэтилметантрикарбоксилата в качестве ацилирующего и конденсирующего агента, а также высококипящего теплоносителя одновременно, что позволяет не только значительно упростить его регенерацию, но и практически полностью избежать нежелательного образования 2-гидрокси-4-оксо-*N*-(пиридин-2-ил)-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамидов. Для подавления побочных реакций важен также и порядок введения исходных веществ в реакцию: вместо обычного постепенного нагревания реакционной смеси с последующим ее кипячением, способствующим формированию триамидов

метантрикарбоновой кислоты [23], следует к уже горячему триэтилметантрикарбоксилату прибавлять раствор аминопиридина в триэтилметантрикарбоксилате. На примере синтеза этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) показано, что такая несложная в исполнении модификация позволяет получать целевой продукт с более высоким выходом и чистотой.

В соответствии с данными проведенного нами рентгеноструктурного исследования (рис., табл. 1 и 2) эфир **1** в кристалле существует в виде гидрата состава 2:3. В независимой части элементарной ячейки обнаружено две молекулы этого соединения (**A** и **B**), отличающиеся ориентацией этильной группы в сложноэфирном заместителе, и три молекулы воды.

Бивалический фрагмент и атомы O(1), C(9), C(12) в обеих молекулах лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. При этом возникает аттрактивное взаимодействие H(5a)...O(2a) 2.35 Å в молекуле **A** и 2.34 Å в молекуле **B** (сумма ван-дерваальсовых радиусов [24] 2.46 Å), которое нельзя рассматривать как водородную связь вследствие слишком острого угла C-N...O (99° в **A** и **B**). Это аттрактивное взаимодействие с одной стороны и отталкивание между пространственно сближенными карбонильными группами с другой приводят к увеличению валентного угла O(2)-C(6)-C(7) до 129.1(1)° в **A** и до 128.3(1)° в **B**

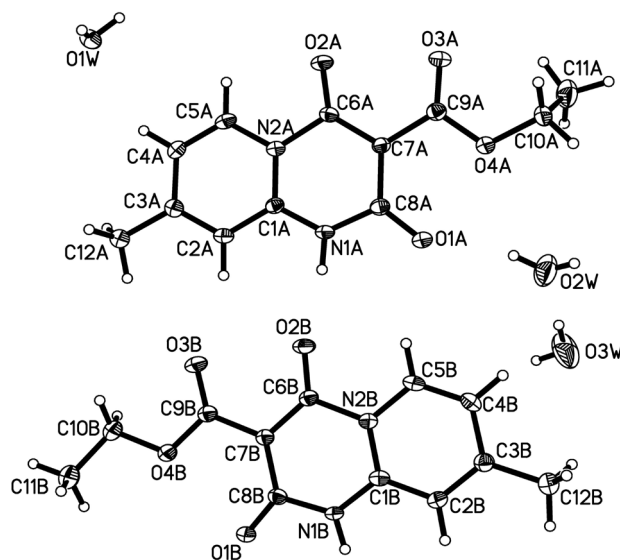


Рис. Строение молекулы эфира **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

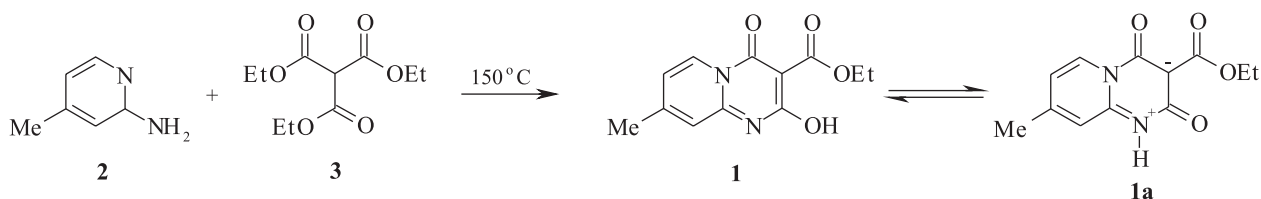


Таблица 1

Длины связей (Å) в структуре эфира 1

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1A)-C(1A)	1.347(2)	N(1A)-C(8A)	1.390(2)
N(2A)-C(1A)	1.366(2)	N(2A)-C(5A)	1.387(2)
N(2A)-C(6A)	1.481(2)	O(1A)-C(8A)	1.244(2)
O(2A)-C(6A)	1.235(2)	O(3A)-C(9A)	1.220(2)
O(4A)-C(9A)	1.351(2)	O(4A)-C(10A)	1.452(2)
C(1A)-C(2A)	1.402(2)	C(2A)-C(3A)	1.378(2)
C(3A)-C(4A)	1.425(2)	C(3A)-C(12A)	1.496(2)
C(4A)-C(5A)	1.351(2)	C(6A)-C(7A)	1.417(2)
C(7A)-C(8A)	1.452(2)	C(7A)-C(9A)	1.475(2)
C(10A)-C(11A)	1.485(2)	N(1B)-C(1B)	1.348(2)
N(1B)-C(8B)	1.397(2)	N(2B)-C(1B)	1.364(2)
N(2B)-C(5B)	1.383(2)	N(2B)-C(6B)	1.471(2)
O(1B)-C(8B)	1.240(2)	O(2B)-C(6B)	1.238(2)
O(3B)-C(9B)	1.221(2)	O(4B)-C(9B)	1.352(2)
O(4B)-C(10B)	1.453(2)	C(1B)-C(2B)	1.402(2)
C(2B)-C(3B)	1.374(2)	C(3B)-C(4B)	1.424(2)
C(3B)-C(12B)	1.501(2)	C(4B)-C(5B)	1.349(2)
C(6B)-C(7B)	1.417(2)	C(7B)-C(8B)	1.446(2)
C(7B)-C(9B)	1.475(2)	C(10B)-C(11B)	1.504(2)

по сравнению со стандартным значением 120°. Также как и в аналогичном ранее изученном соединении [25] в иминопиридиновом фрагменте бицикла наблюдается заметное альтернирование связей: связи N(1)-C(1) 1.347(2) Å в молекуле **A** и 1.348(2) Å в молекуле **B**, C(2)-C(3) 1.378(2) Å в **A** и 1.374(2) Å в **B**, C(4)-C(5) 1.351(2) Å в **A** и 1.349(2) Å в **B** по своей длине ближе к двойным связям, а длины связей C(1)-C(2) 1.402(2) Å в **A** и **B**, C(3)-C(4) 1.425(2) Å в **A** и 1.424(2) Å в **B**, N(2)-C(5) 1.387(2) Å в **A** и 1.383(2) Å в **B** ближе к средним значениям для ординарных связей. Длины связей C(6)-C(7) 1.417(2) Å в **A** и **B**, C(7)-C(8) 1.452(2) Å в **A** и 1.446(2) Å в **B**, C(7)-C(9) 1.475(2) Å в **A** и **B** достаточно близки к среднему значению [26] для Csp²-Csp² связи (1.455 Å), а атом C(7) имеет планарную конфигурацию, что позволяет предположить его существование в sp²-гибридизации. При этом на атоме азота N(1) объективно из разностного синтеза электронной плотности выявлен атом водорода, а длины связей C(8)-O(1) 1.244(2) Å в **A** и 1.240(2) Å в **B**, а также C(6)-O(2) 1.235(2) Å в **A** и 1.238(2) Å в **B** соответствуют двойным связям C=O (среднее значение 1.210 Å). Следовательно, можно предположить, что в кристалле молекула этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) находится в цвиттер-ионной форме **1a** с локализацией положительного заряда на протонированном атоме азота и отрицательного заряда на атоме C(7).

Таблица 2

Валентные углы (град.) в структуре эфира 1

Валентный угол	ω, град.	Валентный угол	ω, град.
C(1A)-N(1A)-C(8A)	126.3(1)	C(1A)-N(2A)-C(5A)	119.5(1)
C(1A)-N(2A)-C(6A)	122.2(1)	C(5A)-N(2A)-C(6A)	118.3(1)
C(9A)-O(4A)-C(10A)	116.3(1)	N(1A)-C(1A)-N(2A)	118.3(1)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	120.7(1)	N(2A)-C(1A)-C(2A)	121.0(1)
C(3A)-C(2A)-C(1A)	119.8(1)	C(2A)-C(3A)-C(4A)	118.2(1)
C(2A)-C(3A)-C(12A)	121.1(1)	C(4A)-C(3A)-C(12A)	120.8(1)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	121.0(1)	C(4A)-C(5A)-N(2A)	120.6(1)
O(2A)-C(6A)-C(7A)	129.1(1)	O(2A)-C(6A)-N(2A)	115.0(1)
C(7A)-C(6A)-N(2A)	115.9(1)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	121.2(1)
C(6A)-C(7A)-C(9A)	116.7(1)	C(8A)-C(7A)-C(9A)	122.0(1)
O(1A)-C(8A)-N(1A)	115.8(1)	O(1A)-C(8A)-C(7A)	128.2(1)
N(1A)-C(8A)-C(7A)	116.0(1)	O(3A)-C(9A)-O(4A)	122.0(1)
O(3A)-C(9A)-C(7A)	125.7(1)	O(4A)-C(9A)-C(7A)	112.3(1)
O(4A)-C(10A)-C(11A)	112.4(1)	C(1B)-N(1B)-C(8B)	125.9(1)
C(1B)-N(2B)-C(5B)	119.9(1)	C(1B)-N(2B)-C(6B)	121.9(1)
C(5B)-N(2B)-C(6B)	118.2(1)	C(9B)-O(4B)-C(10B)	114.2(1)
N(1B)-C(1B)-N(2B)	118.5(1)	N(1B)-C(1B)-C(2B)	120.8(1)
N(2B)-C(1B)-C(2B)	120.7(1)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.7(1)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	118.5(1)	C(2B)-C(3B)-C(12B)	121.4(1)
C(4B)-C(3B)-C(12B)	120.2(1)	C(5B)-C(4B)-C(3B)	120.7(1)
C(4B)-C(5B)-N(2B)	120.5(1)	O(2B)-C(6B)-C(7B)	128.3(1)
O(2B)-C(6B)-N(2B)	115.3(1)	C(7B)-C(6B)-N(2B)	116.4(1)
C(6B)-C(7B)-C(8B)	121.2(1)	C(6B)-C(7B)-C(9B)	115.9(1)
C(8B)-C(7B)-C(9B)	123.0(1)	O(1B)-C(8B)-N(1B)	115.5(1)
O(1B)-C(8B)-C(7B)	128.8(1)	N(1B)-C(8B)-C(7B)	115.6(1)
O(3B)-C(9B)-O(4B)	121.4(1)	O(3B)-C(9B)-C(7B)	125.3(1)
O(4B)-C(9B)-C(7B)	113.3(1)	O(4B)-C(10B)-C(11B)	107.7(1)

Этильная группа сложноэфирного фрагмента находится в *ар*-конформации относительно связи C(7)-C(9) [торсионный угол C(10)-O(4)-C(9)-C(7) составляет -174.7(1)° в **A** и -177.6(1)° в **B**]. Связь C(10)-C(11) в молекуле **A** практически ортогональна связи C(9)-O(4), а в молекуле **B** находится в конформации, близкой к антиперипланарной относительно этой же связи [торсионный угол C(9)-O(4)-C(10)-C(11) составляет -83.8(2)° в молекуле **A** и -166.1(1)° в молекуле **B**]. Такая ориентация этильной группы приводит к возникновению аттрактивного взаимодействия H(10a)...O(3) 2.39 Å в **A** и 2.38 Å в **B**.

В кристалле молекулы **A** и **B**, чередуясь, образуются плоские бесконечные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей N(1a)-H(1Na)...O(2b)' H...O 1.87 Å, N-H...O 171° и C(2a)-H(2a)...O(3b)' H...O 2.28 Å, C-H...O 159° между одной парой молекул **A** и **B** и межмолекулярных водородных связей N(1b)-H(1Nb)...O(2a)' (1 + x, y, z - 1) H...O 1.92 Å, N-H...O 174° и C(2b)-H(2b)...O(3a)' (1 + x, y, z - 1) H...O 2.37 Å, C-H...O 163° между следующей парой

В и **А**. Степень перекрытия и расстояние (3.3 Å) между соседними цепочками позволяют предположить существование между ними достаточно сильного стэкинг-взаимодействия, приводящего к появлению в кристалле стопок. Молекулы воды, локализованные в полостях между соседними стопками, связывают их за счет межмолекулярных водородных связей O(1w)-H(1wa)...O(1a)' (1 - x, 1 - y, 2 - z) H...O 2.23 Å, O-H...O 148°; O(1w)-H(1wa)...O(4a)' (1 - x, 1 - y, 2 - z) H...O 2.31 Å, O-H...O 138°; O(1w)-H(1wb)...O(1b)' (x - 1, y, z + 1) H...O 1.96 Å, O-H...O 160°; O(2w)-H(2wb)...O(1a)' H...O 2.13 Å, O-H...O 164°; O(3w)-H(3wb)...O(1w)' (1 - x, 1 - y, 1 - z) H...O 2.00 Å, O-H...O 171°; O(3w)-H(3wa)...O(2w)' H...O 1.96 Å, O-H...O 170°.

Масс- и ЯМР-спектры хоть и дают важную и полезную информацию о строении эфира **1**, но, в отличие от рентгеноструктурного анализа, не позволяют так однозначно её трактовать, поскольку в принципе не противоречат ни одной из приведенных таутомерных форм. В частности, сигнал протона гидроксильной группы в протонном спектре сильно уширен, что препятствует проведению корреляционных экспериментов, а значит и точному установлению его локализации. В спектре ЯМР ¹³C уширены сигналы атомов C(2) и C(9), расположенных вблизи атома азота N(1), что очевидно связано с наличием быстрых обменных процессов в данном фрагменте молекулы. На этом основании можно предположить, что атом водорода не фиксирован на 2-ОН-группе, а этиловый эфир 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты и в растворе существует в виде равновесной смеси двух таутомерных форм: **1** ↔ **1a**. Однако строгим подтверждением наличия такой таутомерии данный факт, конечно же, считать нельзя.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C эфира **1** зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (100 МГц для ¹³C и 400 МГц для ¹H) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектр получен на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 45-550 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температура плавления определена в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. В работе использованы коммерческие 2-амино-4-метилпиридин и триэтилметантрикарбоксилат фирмы Fluka.

Этил 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилат (1). К нагретым до 150°C 6,31 мл (0,03 Моль) триэтилметантрикарбоксилата (**3**) при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1,08 г (0,01 Моль)

2-амино-4-метилпиридина (**2**) в 4,21 мл (0,02 Моль) триэтилметантрикарбоксилата с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси находилась в пределах 150-155°C, а выделяющийся этанол постепенно отгонялся через подходящий дефлегматор. После прибавления всего 2-амино-4-метилпиридина перемешивание продолжают в течение 1 ч при той же температуре. Затем дефлегматор меняют на нисходящий холодильник и отгоняют избыток триэтилметантрикарбоксилата при пониженном давлении. Остаток охлаждают и кристаллизуют из воды. Получают 2,23 г (81%) бесцветных кристаллов гидрата эфира **1**. Т. пл. – 231-233°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., (*J*, Гц): 12.26 (1H, ушир. с, OH); 8.78 (1H, д, *J* = 7.1, H-6); 7.22 (1H, д, *J* = 7.0 и 1.5, H-7); 7.11 (1H, с, H-9); 4.12 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂); 2.44 (3H, с, CH₃); 1.20 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 166.03 (COO), 159.89 (C-2), 156.98 (C-4), 154.20 (C-9a), 146.97 (C-8), 126.59 (C-7), 118.78 (C-6), 114.03 (C-9), 89.73 (C-3), 59.95 (OCH₂), 21.88 (CH₃), 14.85 (OCH₂CH₃). Масс-спектр: *m/z* (*I* отн., %): 248 (35.4) [M]⁺, 203 (23.4) [M-OEt]⁺, 176 (59.1) [M-COOC₂H₄]⁺, 148 (41) [M-COOC₂H₄-CO]⁺, 135 (100). Найдено, %: C 52.47; H 5.56; N 10.11. C₁₂H₁₂N₂O₄ · 1.5H₂O. Вычислено, %: C 52.36; H 5.49; N 10.18.

Рентгеноструктурное исследование. Полученные из воды кристаллы гидрата этилового эфира 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) моноклинные [2(C₁₂H₁₂N₂O₄) · 3(H₂O)], при -173°C *a* = 10.706(2), *b* = 29.139(5), *c* = 8.006(1) Å, β = 90.02(1)°, *V* = 2497.6(7) Å³, *M_r* = 550.52, *Z* = 4, пространственная группа P2₁/c, *d_{выч}* = 1,464 г/см³, μ(MoK_α) = 0,117 мм⁻¹, F(000) = 1160. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 25818 отражений (7260 независимых, *R_{int}* = 0.056) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK_α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{макс} = 60°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [27]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с *U_{изо}* = *n U_{экр}* неводородного атома, связанного с данным водородным (*n* = 1.5 для метильных групп и *n* = 1.2 для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, за исключением атомов водорода молекулы H₂O(3w), уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по *F²* полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR₂* = 0.086 по 7200 отражениям (*R₁* = 0.042 по 3753 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* = 0.778). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно. Полная кристаллографическая информация о структуре этилового эфира

2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти (**1**) депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 1009990.

Выводы

1. Предложен улучшенный вариант синтеза этилового эфира 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-

пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти, используемого в получении биологически активных веществ противовирусного действия.

2. Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле гидрат этилового эфира 2-гідрокси-8-метил-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонової кислоти существует в виде цвиттер-иона.

Литература

1. Mane U. R., Mohanakrishnan D., Sahal D., Murumkar P. R., Giridhar R., Yadav M. R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 79, pp.422-435. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.04.031.
2. Mane U. R., Li H., Huang J., Gupta R. C., Nadkarni S. S., Giridhar R., Naik P. P., Yadav M. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 29, No.21, pp.6296-6304. Doi: 10.1016/j.bmc.2012.09.008.
3. Mallesha L., Mohana K.N., Veeresh B., Alvalla R., Mallika A. *Archives of Pharmacol Research*, 2012, Vol. 35, No.1, pp.51-57. Doi: 10.1007/s12272-012-0105-z.
4. Guo C., Linton A., Jalaie M., Kephart S., Ornelas M., Pairish M., Greasley S., Richardson P., Maegley K., Hickey M., Li J., Wu X., Ji X., Xie Z. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, Vol. 23, No.11, pp.3358-3363. Doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.090.
5. La Motta C., Sartini S., Mugnaini L., Simorini F., Taliani S., Salerno S., Marini A. M., Da Settimo F., Lavecchia A., Novellino E., Cantore M., Failli P., Ciuffi M. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, Vol. 50, No.20, pp.4917-4927.
6. Jin D., Takai S., Shiota N., Miyazaki M. *European Journal of Pharmacology*, 1998, Vol. 361, No.2-3, pp.199-205.
7. Donghi M., Kinzel O. D., Summa V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, Vol. 19, No.7, pp.1930-1934. Doi: 10.1016/j.bmcl.2009.02.055.
8. Ukrainets I. V., Bereznyakova N. L., Tugaibe I. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.1, pp.50-63.
9. Ukrainets I. V., Taran K. A., Bereznyakova N. L. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2014, Vol. 12, No.2(46), pp.65-69.
10. Behbehani H., Ibrahim H. M., Makhseed S., Elnagdi M. H., Mahmoud H. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 52, pp.51-65. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.03.004.
11. Krishnamurthy B., Vinaya K., Rakshith D., Prasanna D. S., Rangappa K. S. *Medicinal Chemistry (Shāriqah – United Arab Emirates)*, 2013, Vol. 9, No.2, pp.240-248.
12. Calderone V., Testai L., Martelli A., La Motta C., Sartini S., Da Settimo F., Breschi M. C. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, Vol. 62, No.1, pp.107-113. Doi: 10.1211/jpp.62.01.0012.
13. Roma G., Braccio M. D., Carrieri A., Grossi G., Leoncini G., Grazia Signorello M., Carotti A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, Vol. 11, No.1, pp.123-138.
14. Yang Y., Shu W. M., Yu S. B., Ni F., Gao M., Wu A. X. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2013, Vol. 49, No.17, pp.1729-31. Doi: 10.1039/c3cc38131e.
15. Kutyrev A., Kappe T. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1997, Vol. 34, pp.969-972.
16. Girreser U., Bluhm U., Clement B., Heber D. *Magnetic Resonance in Chemistry: MRC*, 2013, Doi: 10.1002/mrc.4005.
17. Zhang W. F., Xia J. H., Xu Z. H., Wang L. B., Yu C. Y. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2013, Vol. 69, Pt 6, pp.o986. Doi: 10.1107/S160053681301386X.
18. Takechi H., Kubo K., Takahashi H., Matsumoto T. *Journal of Oleo Science*, 2011, Vol. 60, No.8, pp.439-443.
19. Zhang H., Sun Y., Chen X., Li C., Sun B. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2010, Vol. 76, No.5, pp.464-469. Doi: 10.1016/j.saa.2010.02.036.
20. Jasinski J. P., Butcher R. J., Hakim Al-Ariq Q. N., Yathirajan H. S., Narayana B. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 8, pp.o1987-o1988. Doi: 10.1107/S1600536809027548.
21. Yaqub M., Shafiq Z., Qureshi A. M., Najam-Ul-Haq M. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 8, pp.o1869. Doi: 10.1107/S1600536809026373.
22. Jasinski J. P., Butcher R. J., Hakim Al-Ariq Q. N., Yathirajan H. S., Narayana B. *Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online*, 2009, Vol. 65, Pt 9, pp.o2201-o2202. Doi: 10.1107/S1600536809032693.
23. Ukrainets I. V., Gorokhova O. V., Sidorenko L. V., Bereznyakova N. L. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006, Vol. 42, No.8, pp.1032-1037.
24. Zefirov Yu. V. *Kristallografiya – Crystallography*, 1997, Vol. 42, No.5, pp.936-958.
25. Ukrainets I. V., Bereznyakova N. L., Petyunin G. P., Tugaibe I. A., Rybakov V. B., Chernyshev V. V., Turov A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.6, pp.729-739.
26. Burgi H.-B., Dunitz J. D. *Structure correlation. Weinheim, VCH*, 1994, Vol. 2, pp.741-784.
27. Sheldrick G. M. *Acta Crystallographica. Section A*, 2008, Vol. 64, pp.112-122.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.