

Ю. Н. Ткаченко, Е. Б. Цупак, А. Ф. Пожарский

## ПИРРОЛОПИРИМИДИНЫ

4\*. УДОБНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ  
6-(2-АМИНОВИНИЛ)-5-НИТРОПИРИМИДИНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ  
В ПИРРОЛО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНЫ

Предложен удобный метод получения 6-(2-аминовинил)пиримидин-2,4-дионов, заключающийся во взаимодействии 6-метилурацилов с триэтилортоформиатом и вторичными аминами.

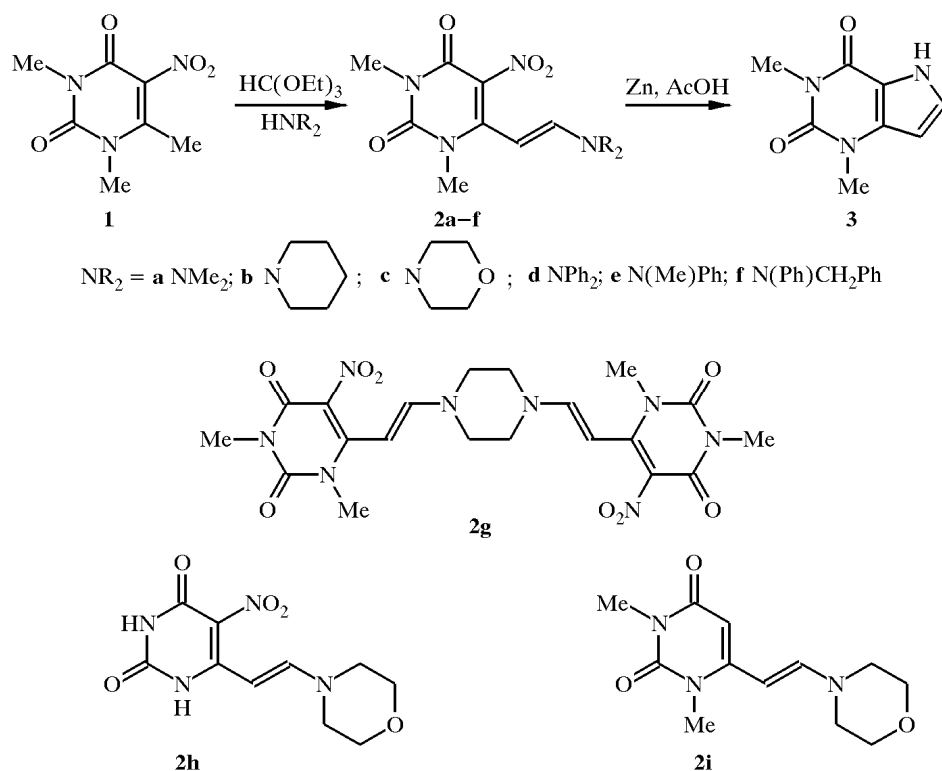
**Ключевые слова:** вторичные амины, пирроло[3,2-*d*]пиримидины, триэтилортоформиат, урацилы.

Известно, что одним из лучших методов получения пирроло[3,2-*d*]-пиримидинов является восстановительная циклизация 5-нитро-6-(2-диметиламиновинил)пиримидинов, например превращение замещенного пиримидина **2a** в продукт **3** [2, 3] (см. схему). Синтез соединений типа **2a** обычно проводят, обрабатывая соответствующие 6-метил-5-нитроурацилы диметилацеталем диметилформамида [2, 3]. Однако получение последнего — весьма трудоемкий процесс, поэтому представлялось целесообразным найти этому реагенту достаточно удобную замену. Из литературных данных было известно, что соли 2-метилпирилия реагируют в уксусной кислоте с этилортоформиатом в присутствии первичных ароматических аминов, образуя соли 2-ариламиновинилпирилия [4]. В настоящей работе мы предприняли попытку применить данный метод для получения замещенных 6-(аминовинил)пиримидин-2,4-дионов **2**.

Нами найдено, что 5-нитро-1,3,6-триметилурацил (**1**) при нагревании с избытком триэтилортоформиата в присутствии разнообразных вторичных аминов, таких, как пиперидин, морфолин, дифениламин, *N*-метиланилин и *N*-бензилаанилин, образует соответствующие 6-аминовинилпроизводные **2b–f** с выходами 37–81 %. Обращает на себя внимание, что в реакцию одинаково хорошо вступают как высокоосновные (пиперидин, морфолин, пиперазин), так и низкоосновные арил- и диариламины. При использовании пиперазина единственным выделенным продуктом реакции оказалось производное 1,4-двинилпиразина **2g** (выход 71%).

На примере морфолина было показано, что в аналогичную реакцию вступают 6-метил-5-нитроурацил, а также 1,3,6-триметилурацил, в результате чего образуются соединения **2h** и **2i** соответственно. Образование последнего продукта свидетельствует о том, что наличие в положении 5 кольца 6-метилурацила не является необходимым условием превращения в 6-аминовинил-

\* Сообщение 3 см. [1].



производное. По-видимому, необходимая для реакции  $\text{C}=\text{N}$ -кислотность группы  $\text{CH}_3$  вполне обеспечивается резонансной стабилизацией промежуточно образующегося карбаниона.

Замена триэтилортоформиата триэтилортоацетоном не привела к удовлетворительным результатам. Несмотря на внешние признаки реакции (глубокое красное окрашивание) из реакционной смеси было выделено лишь исходное соединение.

Мы установили, что енамины **2b,c**, как и **2a**, при кипячении с цинком в уксусной кислоте легко подвергаются восстановительной циклизации, в результате которой с хорошими выходами (67–71 %) образуется соединение **3**. Тем самым достигнута главная цель работы, состоящая в усовершенствовании методики получения пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов из 5-нитро-6-метилурацилов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на спектрометре Varian Unity 300, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений проводили на пластинках Silufol UV-254 и на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  II степени активности. Элюент – хлороформ, проявление парами иода. Температуры плавления измерены в стеклянных запаянных капиллярах и не подвергались коррекции.

**1,3-Диметил-5-нитро-6-(2-пиперидиновинил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2b).** Смесь 20 г (0.1 моль) соединения **1**, 100 мл триэтилортоформиата и 26.4 г (0.31 моль) пиперидина кипятят 3 ч и затем упаривают примерно наполовину. После охлаждения к закристаллизовавшейся массе приливают 100 мл этанола и 250 мл воды. Оранжево-красные кристаллы продукта **2b** отфильтровывают, промывают последовательно водой, этанолом и далее высушивают на воздухе. Выход 21.4 г (73%). Т. пл. 172–173 °С (диоксан). ИК спектр: 1690, 1632  $\text{cm}^{-1}$  (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.85 (1H, д,  $J_{\text{транс}} = 12.98$  Гц,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$ ), 4.65 (1H, д,  $J = 12.98$  Гц,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$ ), 3.44 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.34 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ), 3.28–3.25 (4H, м, 2'- и 6'- $\text{CH}_2$ ), 1.66–1.61 м. д. (6H, м, 3'-, 4'- и 5'- $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 53.12; H 6.10; N 19.17.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 53.05; H 6.16; N 19.04.

**1,3-Диметил-6-(2-морфолиновинил)-5-нитропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2c).** Раствор 43.6 г (0.22 моль) соединения **1** и 59.2 г (0.68 моль) морфолина в 100 мл триэтилортоформиата кипятят 4.5 ч. К охлажденной закристилизовавшейся массе приливают 100 мл этанола и 40 мл воды. Через 1 ч оранжево-красные кристаллы отфильтровывают, промывают водой и спиртом. Выход 52.5 г (81%). Т. пл. 170–172 °С (диоксан). ИК спектр: 1705, 1640 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 6.79 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.18 Гц, CH=CH-N), 4.70 (1H, д, *J* = 13.18 Гц, CH=CH-N), 3.71 (4H, т, 2'- и 6'-CH<sub>2</sub>), 3.42 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.31 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), м. д. 3.25 (4H, т, 3'- и 5'-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 48.56; Н 5.23; N 19.17. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 48.65; Н 5.44; N 18.91.

**1,3-Диметил-6-(2'-дифениламиновинил)-5-нитропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2d).** Смесь 1 г (5 ммоль) соединения **1**, 2.62 г (15 ммоль) дифениламина и 5 мл триэтилортоформиата кипятят 6 ч, после чего упаривают досуха в вакууме. Остаток обрабатывают 70–100 мл эфира. Сырое вещество отфильтровывают, промывают 5–10 мл эфира. Для отделения непрореагировавшего дифениламина проводят очистку на колонке с силикагелем (элюент – смесь этилацетат–хлороформ, 1:1). Собирают окрашенную в желтый цвет фракцию (*R*<sub>f</sub> 0.7). После упаривания получают 0.81 г (43 %) продукта **2d**. Ярко-желтые кристаллы с т. пл. 188–189 °С (бензол). ИК спектр: 1713, 1657 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.40 Гц, CH=CH-N), 7.39 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *m*-H), 7.27 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *p*-H), 7.06 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *o*-H), 4.87 (1H, д, *J* = 13.40 Гц, CH=CH-N), 3.36 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.28 м. д. (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.84; Н 4.56; N 14.36. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.49; Н 4.79; N 14.81.

**1,3-Диметил-6-(2-N-метиланилиновинил)-5-нитропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2e).** Смесь 2.5 г (12.6 ммоль) соединения **1**, 4.2 г (39 ммоль) N-метиланилина и 25 мл триэтилортоформиата кипятят 24 ч, после чего, не прекращая нагревания, в течение ~2 ч отгоняют избыток ортоэфира. К охлажденной смеси приливают 12 мл этанола. Через 2 ч оранжево-красные кристаллы отфильтровывают, промывают 5–10 мл спирта. Выход 2.2 г (55%). Т.пл. 194–195 °С (диоксан). ИК спектр: 1705, 1640 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>): 7.42 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *m*-H), 7.33 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.41 Гц, CH=CH-N), 7.17 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *o*- и *p*-H), 5.34 (1H, д, *J* = 13.41 Гц, CH=CH-N), 3.44 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.34 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), 3.20 м. д. (3H, с, N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.84; Н 5.23; N 17.62. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 56.96; Н 5.10; N 17.71.

**1,3-Диметил-6-(2-N-бензилалиновинил)-5-нитропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2f).** Получают аналогично соединению **2e** из 2.5 г (12.6 ммоль) замещенного урацила **1**, 7.16 г (39 ммоль) N-бензилалилина и 25 мл триэтилортоформиата. Выход 2.62 г (53%). Т. пл. 189–191 °С (диоксан). ИК спектр: 1705, 1657 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7.46 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.40 Гц, CH=CH-N), 7.44–7.13 (10H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> × 2), 4.97 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 4.74 (1H, д, *J* = 13.40 Гц, CH=CH-N), 3.32 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.03 м. д. (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 64.53; Н 5.36; N 14.62. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.28; Н 5.14; N 14.28.

**1,4-Бис[2-(1,3-диметил-5-нитро-2,4-диоксопиримидил)винил]пиперазин (2g).** Смесь 2 г (10 ммоль) соединения **1**, 1.29 г (16 ммоль) пиперазина и 10 мл триэтилортоформиата кипятят 1 ч 40 мин. По охлаждении приливают 10 мл этанола, оранжевые кристаллы продукта **2g** отфильтровывают, промывают 5 мл спирта. Выход 1.78 г (71%). Т. пл. 291–293 °С (из ДМСО). ИК спектр: 1697, 1632 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>): 6.98 (2H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.18 Гц, CH=CH-N × 2), 5.08 (2H, д, *J* = 13.18 Гц, CH=CH-N × 2), 3.43 (8H, с, CH<sub>2</sub> × 4), 3.38 (6H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.16 м. д. (6H, с, 3-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 47.84; Н 4.92; N 22.36; М. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 47.62; Н 4.80; N 22.21.

**5-Нитро-6-(2-морфолиновинил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2h).** Получают аналогично соединению **2c** из 2 г (11.7 ммоль) 5-нитро-6-метилурацила, 3.05 г (35 ммоль) морфолина и 23 мл триэтилортоформиата. После охлаждения реакционной смеси продукт отфильтровывают, промывают диметилсульфоксидом и этанолом. Выход 2.1 г (67%). Желтые кристаллы с т. разл. 290–295 °С (из ДМСО). ИК спектр: 3140 (уш., NH), 1721, 1608 см<sup>-1</sup> (уш., СО, С=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>): 11.08 (1H, с, 1-NH), 10.77 (1H, уш.с, 3-NH), 8.01 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 1.14 Гц, CH=CH-N), 5.48 (1H, д, *J* = 13.14 Гц, CH=CH-N), 3.65 (4H, т, 2'- и 6'-CH<sub>2</sub>), 3.40 м. д. (4H, т, 3'- и 5'-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 44.97; Н 5.06; N 21.03. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 44.78; Н 4.51; N 20.89.

**1,3-Диметил-6-(2-морфолиновинил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2i).** Получают аналогично соединению **2c** из 1.8 г (11.7 ммоль) 1,3,6-триметилурацила, 3.05 г (35 ммоль) морфолина и 23 мл триэтилортоформиата. Выход 1.1 г (37%). Светло-желтые игольчатые кристаллы с т. пл. 181–182 °С (изопропиловый спирт). ИК спектр: 1665, 1616 см<sup>-1</sup> (СО). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 6.84 (1H, д, *J*<sub>транс</sub> = 13.02 Гц, CH=CH-N), 5.58 (1H, с, 5-H), 4.85 (1H, д, *J* = 13.02 Гц, CH=CH-N), 3.74 (4H, т, 2'- и 6'-CH<sub>2</sub>), 3.39 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>), 3.30 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), 3.19 м. д. (4H, т, 3'- и 5'-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 57.24; Н 6.84; N 16.34. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.36; Н 6.82; N 16.72.

**1,3-Диметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3).** А. К раствору 6.7 г (22.6 ммоль) соединения **2c** в 83 мл уксусной кислоты, нагретой до 70–80 °С, при перемешивании порциями добавляют 14.5 г цинковой пыли, не допуская сильного вскипания. Далее смесь перемешивают

при 85–95 °С в течение 30 мин, выделившиеся при охлаждении соли цинка отфильтровывают, промывают 15–20 мл уксусной кислоты. Фильтрат разбавляют четырехкратным объемом воды и экстрагируют хлороформом (5×15 мл). Экстракт промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и сушат безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют из этанола. Получают 2.37 г (71%) соединения **3**, идентичного по всем физико-химическим характеристикам образцу, полученному ранее [3].

Б. Аналогично соединение **3** было получено из 16.73 г (57 ммоль) енамина **2b**, 76 мл уксусной кислоты и 27 г цинковой пыли. Выход 6.92 г (67%).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. Н. Ткаченко, Е. Б. Цупак, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, № 3, 375 (1999).
2. Р. Г. Глушков, О. С. Сизова, *Хим.-фарм. журн.*, № 6, 713 (1986).
3. Е. Б. Цупак, Ю. Н. Ткаченко, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, № 9, 1242 (1994).
4. Г. Н. Дорофеев, В. В. Межеричский, А. Л. Васерман, *ХГС*, № 10, 1338 (1974).

*Ростовский государственный университет,  
Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: zeb@chimfak.rsu.ru*

*Поступило в редакцию 08.04.98  
После переработки 26.10.98*